FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 - N°2

LE SYNDROME CAMPOMELIQUE

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 6 JANVIER 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GIRARD Catherine née PIERROT

née le 21 Août 1947 à DIJON-COTE D'OR-

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 - N°2

LE SYNDROME CAMPOMELIQUE

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 6 JANVIER 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GIRARD Catherine née PIERROT

née le 21 Août 1947 à DIJON-COTE D'OR-

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY	: Doyen
M. A. MARIN	: Assesseur
M. R. PUTELAT	: Assesseur
M. J.P. DIDIER	: Assesseur
M. J. GUERRIN	: Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P.BARRY

Anatomie pathologique et carcinologie : F. CABANNE - Doyen honoraire

Biochimie : P. PADIEU

Clinique chirurgicale : H. VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie, Embryologie cytogénétique : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Biophysique : P. GAILLIARD

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Professeur chargé de cours à titre permanent

Bactériologie, Virologie : P. PICHAT

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie § Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : P. AUPECLE

S. BRIET

G. PIGANIOL

Gynécologie § Obstétrique : J. SALASC

J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :
P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie § Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, radiodiagnostic : J.P. MABILLE
M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J. Cl. HORIOT

Professeur associé

Anatomie pathologique : R. GARNEAU

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

o _ o _ o
o o
o

J U R Y D E L A T H E S E

Président : Monsieur le Professeur M. ALISON

Membres : Monsieur le Professeur Agrégé J.P.MABILLE

Monsieur le Professeur Agrégé P.AUPECLE

Monsieur le Professeur Agrégé M. WEILLER

o _ o _ o
o o
o

A MA FAMILLE,

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

° _ °
°

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. ALISON

Lors de mon passage dans votre service, j'ai apprécié la qualité de votre enseignement. Votre simplicité, votre dévouement, la confiance que vous m'avez accordée m'ont profondément touchée.

Permettez-moi de vous remercier d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

o _ o
o

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY,

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. MADILLE

Vous avez bien voulu me confier ce travail.

Votre grande érudition, votre exigence intellectuelle, votre honnêteté ont suscité mon admiration.

Par votre enthousiasme, vous avez su éveiller mon intérêt pour la Radiologie Pédiatrique.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ici ma volonté de me montrer digne de votre enseignement et ma profonde reconnaissance.

° _ °
°

Monsieur le Professeur Agrégé P. AUPECLE

Ce sont vos conseils qui ont déterminé mon orientation médicale.

Ce sont vos encouragements qui m'ont permis de persévérer dans ces longues années d'études.

Permettez-moi, par ce travail, de vous témoigner aujourd'hui ma reconnaissance, mon respectueux et sincère attachement.

o _ o
o

Monsieur le Professeur Agrégé M. WEILLER

Depuis plus d'un an, j'ai pu apprécier votre disponibilité, votre gentillesse, vos qualités pédagogiques.

Voyez ici un témoignage de ma profonde gratitude.

o _ o
o

Nous remercions tout particulièrement :

Madame le Docteur Y. MICHIELS,

qui a su immédiatement "flairer" chez un nouveau-né malformé la dysplasie exceptionnelle.

°°°
°

Monsieur le Docteur J. SAUVEGRAIN,

Radiologiste de l'Hôpital SAINT-VINCENT-DE-PAUL,
qui a le premier reconnu la nature exacte de la maladie.

°°°
°

Monsieur le Docteur P. MAROTEAUX,

car non seulement il a contribué de manière décisive à l'isolement et à la description de la nouvelle entité, mais encore il nous a reçu avec la plus grande gentillesse et nous a prodigué ses conseils.

°°°
°

Monsieur le Docteur V. STANESCU,

qui a bien voulu revoir les coupes du squelette et auquel nous devons sans doute la seule partie originale de notre travail.

° _ ° _ ° _ °
° _ ° _ °
°

I N T R O D U C T I O N

_ ° _ ° _ ° _

Dans la Presse Médicale du 22 Mai 1971, P. MAROTEAUX, J. SPRANGER, T. OPITZ et J. KUCERA, proposaient le terme de "syndrome campomélique" (du grec καμπη = courbure et μελος = membres) à un ensemble malformatif dans lequel l'incurvation des os des membres inférieurs est un des éléments les plus frappants. Par un curieux hasard, Madame J.W. BIANCHINE et Coll. avaient isolé la même affection dans un article paru quelques jours plus tôt dans le Lancet. Ils avaient proposé l'appellation de "syndrome camptomélique".

Un mois plus tard, le 30 JUIN, naissait à la Maternité de DIJON, un enfant qui décédait quelques minutes après l'accouchement. Ses malformations devaient attirer l'attention et provoquer son examen radiologique avant d'être confié au Laboratoire d'Anatomo-Pathologie. Il s'agissait d'un cas de campomélie.

La rareté de ce syndrome, sa description récente, nous ont paru justifier ce travail. Nous avons donc tenté de rassembler l'ensemble des cas publiés à ce jour. Avant la description de 1971, nous avons retenu un certain nombre de cas publiés sous le nom de "courbure congénitale des os longs" et retrouvés par P. MAROTEAUX dans la littérature. Nous avons alors pu constater combien ce terme de "courbure congénitale des os longs" recouvrait d'affections diverses dont le nombre et les mécanismes ne sont pas encore clairement définis à ce jour.

Après 1971, nous verrons, et ceci n'est pas pour nous étonner, que les observations publiées se révèlent de plus en plus fréquentes. C'est ainsi que nous avons trouvé 25 observations parues ou à paraître, concernant des cas de campomélie. Deux thèses de doctorat en médecine lui ont été déjà consacrées, l'une à Paris, l'autre à Lille.

L'ensemble de ces travaux montre que le syndrome malformatif comporte une description clinique et radiologique assez univoque.

Son étude anatomique montre que les lésions débordent largement le cadre osseux et frappe surtout les appareils cardio-respiratoire et urinaire. Les lésions osseuses ne sont d'ailleurs qu'imparfaitement connues Il en est de même de l'étude génétique et pathogénique de cette affectio

Cette introduction nous permet de proposer le plan suivant :

1ère Partie : ETUDE DES OBSERVATIONS

Chapitre 1) OBSERVATION PERSONNELLE
Chapitre 2) LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

2ème Partie : ETUDE ANATOMO-CLINIQUE SU SYNDROME CAMPOMELIQUE

Chapitre 1) ETUDE CLINIQUE
Chapitre 2) ETUDE RADIOLOGIQUE
Chapitre 3) ETUDE ANATOMIQUE
Chapitre 4) ETUDE GENETIQUE ET PATHOGENIQUE

3ème Partie : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Chapitre 1) DIAGNOSTIC DES NANISMES NEO-NATAUX
Chapitre 2) DIAGNOSTIC DES INCURVATIONS DES OS LONGS DES MEMBRES

4ème Partie : CONCLUSION

- o - o - o -

1° PARTIE

ETUDE DES OBSERVATIONS

- C H A P I T R E I -

OBSERVATION PERSONNELLE

I - ETUDE CLINIQUE

Madame TAD..., obs.11.605, primipare célibataire, âgée de 20 ans, est adressée à la Maternité de DIJON le 26 JUIN 1971 pour hydramnios aigu, d'apparition résente au terme de 34 semaines.

Cette jeune femme, ouvrière d'usine, ne présente aucun antécédent héréditaire, collatéral ou personnel particulier. Les dernières règles datent du 5 novembre 1970 (cycles réguliers de 30 jours). Une albuminurie est dépistée (0,50 g ‰) dès le début de la gestation, sans hypertension ni oedèmes.

Vers trois mois de grossesse, apparaissent quelques métrorragies sans contraction ni examen médical. Quelques semaines plus tard, vers quatre mois, est signalé un épisode fébrile, "grippal"(?).

A partir du cinquième mois de grossesse, la parturiente est asthénique, anorexique et maigrit de 3 kg par rapport au poids précédant la grossesse.

A sept mois de grossesse, les mouvements actifs du foetus diminuent considérablement, en même temps qu'apparaissent des signes physiques et fonctionnels d'hydramnios, avec dyspnée sévère et insomnie. Parallèlement s'installe un tableau clinique d'ictère à bilirubine mixte avec infection urinaire.

C'est dans ce tableau d'hydramnios aigu avec ictère et pyélonéphrite que Madame TAD... entre à la Maternité le 26 JUIN 1971.

Une radiographie, avant l'entrée ne montrait qu'un seul foetus. Tandis que les explorations biologiques confirment l'existence d'une infection urinaire et d'une hépatite, l'examen obstétrical confirme un hydramnios très tendu (hauteur utérine : 32 cm pour une grossesse de 34 semaines). Les bruits de coeur foetal ne sont perçus que par ultrasons. La poche des eaux est très bombante. Devant la gravité de l'altération de l'état général de la parturiente, le déclenchement de l'accouchement est décidé, et facilement réalisé par rupture de la poche des eaux. Le liquide amniotique, très abondant, est clair. Le travail d'accouchement est rapide. Une heure après la rupture artificielle des membranes, Madame TAD.... accouche d'un foetus en présentation céphalique, foetus polymalformé, de sexe masculin, qui respire quelques minutes.

- Taille de 38 cm.
- Poids de naissance : 1850 g
- Périmètre thoracique : 24 cm
- Macrocéphalie : 33 cm

A cette macrocéphalie avec disjonction des sutures et tension des fontanelles, s'associent une exophtalmie modérée, une implantation basse des oreilles, un pli palmaire transverse unilatéral, et une malformation symétrique de l'extrémité distale des deux membres inférieurs :

- les tibias sont déformés par une angulation à sommet externe, au niveau du tiers moyen, et une ombilication tégumentaire, adhérente aux plans profonds, se superpose au sommet de l'angulation.
- les pieds sont creux

Le caryotype du nouveau-né est normal.

II - ETUDE RADIOLOGIQUE

L'examen radiographique, pratiqué le jour de la naissance, quelques heures après le décès, a consisté en un cliché d'ensemble en antéro-postérieur du nouveau-né et de deux clichés localisés :

l'un sur le crâne, l'autre sur les membres inférieurs. On doit regretter l'absence de cliché de profil, qui aurait permis une étude plus complète de la tête et du rachis.

L'enfant étant décédé après quelques mouvements respiratoires, les poumons sont en partie aérés et du gaz montre un estomac en position normal, ainsi que les premières anses jéjunales.

L'anomalie la plus frappante est bien sûr relevée sur les membres inférieurs. Ceux-ci sont courts par rapport au rachis, et notamment la jambe : le tibia est incurvé à l'union de ses deux tiers supérieurs - tiers inférieur, et le sommet de l'incurvation est dirigé en avant et en dehors. Ce sommet a un angle net de 40° environ. Il est saillant et correspond à la proéminence clinique des parties molles. Celles-ci sont un peu moins épaisses à son sommet, et correspondent à la petite fossette relevée cliniquement. La corticale antérieure de l'os est très amincie, au contraire de la corticale postérieure qui est nettement augmentée d'épaisseur. Quelques travées osseuses paraissent tendues du sommet antérieur, pour s'épanouir sur la corticale postérieure.

Le péroné présente une incurvation semblable, mais dont le sommet est légèrement sus-jacent à celui du tibia. Il est court et hypoplasique.

Le fémur présente une angulation identique, antéro-externe, qui est située un peu au-dessus de sa moitié. Ici encore, on remarque l'amincissement de la corticale antérieure qui contraste avec un épaississement localisé de la corticale postérieure. Les points épiphysaires ne sont pas visibles ; seuls, les points calcanéens sont bien développés. On ne distingue pas de bandes claires métaphysaires.

Fait important, les déformations signalées sont bilatérales et symétriques.

On ne relève pas d'anomalies des membres supérieurs, notamment, les humérus sont bien rectilignes.

Le bassin est petit, étroit, et les angles acétabulaires sont de 35°. Il existe une luxation des têtes fémorales, surtout

nette à droite:

- A droite : d = 14 mm
  h = 3,5 mm
- A gauche : d = 12 mm
  h = 4 mm

Le rachis montre sur l'incidence de face des corps vertèbraux légèrement aplatis. La distance interpédiculaire entre D 10 et L5 est normale. Les pédicules des vertèbres dorsales ne sont pas visibles. La colonne cervicale, en partie cachée par le massif facial, paraît cependant hypoplasique à sa partie inférieure.

Le thorax a un aspect en cloche, avec des côtes très grêles mais rectilignes.

Il en existe 12 paires. Les omoplates sont petites et notamment leur angle inférieur. Les clavicules sont normales.

Le crâne est volumineux, d'autant plus que le massif facial est plutôt petit. Sur la seule incidence de face, le crâne est symétrique et paraît surtout élargi transversalement, avec un diamètre bipariétal de 102 mm, mesuré sur le cliché.

III - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A - LABORATOIRE DU C.H.R. DIJON - Pr R. MICHIELS -

1) LE PLACENTA : (n°1075)

- Macroscopiquement : Il pèse 350 g et mesure 19 cm de diamètre, avec insertion marginale du cordon. Les cotylédons paraissent atrophiés et mous, brun-rougeâtres, ou noirâtres.
  Les membranes complètes sont normales macroscopiquement. Le cordon, bien muni de ses trois vaisseaux,

est remanié par de nombreuses varicosités.

- Microscopiquement : Il s'agit d'un placenta présentant d'importantes altérations de type dégénératif.

Le cordon a une structure histologique normale, en dehors d'une importante fibrose de la gelée de WHARTON.

2) AUTOPSIE DE L'ENFANT : (n°1069)

- a) Macroscopie - Aspect du corps : On retrouve les traits caractéristiques décrits lors de l'examen clinique, notamment en ce qui concerne les anomalies de la face et des membres inférieurs.

- La cavité abdominale : Estomac, intestin grêle, colon sont macroscopiquement normaux. La surface du foie (100 g) est lisse et homogène, le parenchyme est uniformément brunâtre et ferme. La vésicule et la voi biliaire principale sont perméables. Le pancréas et la rate ne montrent pas d'anomalies.

- Région rétro-péritonéale : Les surrénales ont un aspect macroscopique normal. Le rein droit pèse 20 g et mesure 6/3/1cm, le gauche pèse 40 g et ses dimensions sont de 9/4/2cm. Les deux reins, de poids et de taille différents, sont le siège d'une hydronéphrose typique, plus marquée du côté gauche, accompagnée d'un mégauretère bilatéral congénital. Les bassinets et les calices sont ectasiés, les pyramides sont aplaties. Au niveau du rein gauche surtout, la corticale est

très amincie, bordant des cavités dilatées en "boules".

Les uretères, longs de 10 cm, sont dilatés globalement. Leur paroi est mince et oedèmateuse.

L'aorte abdominale est normale.

- Cavité pelvienne : Rectum et organes génito-urinaires sont macroscopiquement normaux.

- Organes bucco-cervico-thoraciques : Les organes bucco-cervicaux sont normaux, en particulier il n'existe pas de division palatine. Le coeur (20 g) n'est le siège d'aucune malformation. Les poumons (10 g chacun) sont congestifs ; l'épreuve de la docimasie est négative.

- Système nerveux : Les hémisphères cérébraux sont oedèmateux au sein d'un liquide céphalo-rachidien hémorragique.

Le cerveau pèse 140 g. Extérieurement, il existe une hémorragie sous-arachnoïdienne, prédominant au niveau des lobes temporaux et occipitaux. A la coupe, on note une hémorragie ventriculaire bilatérale, sans autre anomalie.

Une hémorragie méningée est également présente dans la convexité des deux hémisphères cérébelleux.

- b) Microscopie -

Histopathologie des viscères :

. Le coeur, le foie, la rate, le pancréas sont histologiquement normaux.

. Les poumons congestifs, conservent de larges zones anectasiques

. Les reins sont atteints d'une hydronéphrose congénitale avec importante dilatation des cavités excrétrices et atrophie de la médullaire.

. Le cerveau et les méninges sont le siège d'une congestion intense avec suffusions hémorragiques des enveloppes méningées.

B - LABORATOIRE I.N.S.E.R.M. : Dr V. STANESCU -

ETUDE DE L'OS ET DU CARTILAGE

- 1) DESCRIPTION :

a) Section transversale de la diaphyse tibiale gauche au niveau de l'angulation, à la jonction des tiers moyen et inférieur (coloration : hématoxyline-éosine).

- A un faible grossissement (1x3,2), la section a une forme ovalaire (fig.1). En périphérie, le périoste recouvre la corticale osseuse dont l'épaisseur est inégale: elle est épaissie d'un côté et amincie du côté opposé. La partie centrale est occupée par des travées osseuses anastomosées délimitant des cavités contenant de la moelle.

On n'observe pas de cavité médullaire.

- A un plus fort grossissement (2,5x3,2) :

. La zone corticale épaisse (fig.2) est formée de systèmes haversiens et de cavités de résorption larges. La bordure extérieure n'est pas limitée par des lamelles osseuses mais contient de nombreux "golfes" pourvus de vaisseaux. Ces "golfes" représentent probablement des précurseurs de systèmes haversiens. La bordure interne se continue avec les trabécules osseuses de la zone centrale.

. La partie mince de la corticale (fig.3) est formée à l'extérieur par quelques lamelles osseuses parallèles au-dessous desquelles se trouvent des systèmes haversiens limités par des lignes de cémentation. La partie interne englobe des travées qui ont le même aspect que les travées centrales.

. La zone centrale contient des travées osseuses anastomosées ayant le plus souvent une région centrale amorphe, basophile, entourée par de l'os.

- A un fort grossissement (25x0,32x6,3) et en immersion (100 x 0,32 x 6,3).

. La partie corticale épaisse (fig.5) apparaît formée de systèmes haversiens contenant de larges cavités bordées par une couche d'ostéoblastes très bien représentés. La disposition des ostéocytes autour de ces cavités est moins régulière que dans les systèmes haversiens matures. On n'observe pas de lignes de cémentation. Les ostéoclastes sont rares. La bordure est tapissée par des ostéoblastes d'aspect actif qui tapissent également les "golfes".

Les ostéoclastes sont rares.

. La partie mince de la corticale (fig.7) contient des systèmes haversiens avec des cavités très inégales et bordés par des lignes cémentielles irrégulières.

En immersion, la bordure externe de cette zone apparaît tapissée de cellules qui n'ont pas l'aspect typique des ostéoblastes actifs. Par endroit, on trouve des groupes d'ostéoclastes dans des cavités de résorption, (fig.9).

. La zone centrale présente des travées contenant une partie centrale basophile entourée d'os qui est tapissée par une ligne d'ostéoblastes. Les ostéoclastes paraissent être très rares.

b) Sur une coupe effectuée au niveau du coude, l'épiphyse inférieure de l'humérus montre un cartilage ayant une cellularité et un développement des canaux cartilagineux normaux pour l'âge. Le cartilage de croissance contient des colonnes longues qui présentent une disposition irrégulière des cellules dans la zone proliférative. La pénétration vasculaire paraît normale ainsi que l'aspect des travées primaires.

c) Les régions épiphysaires des tibias et des fémurs n'ont pu être étudiées.

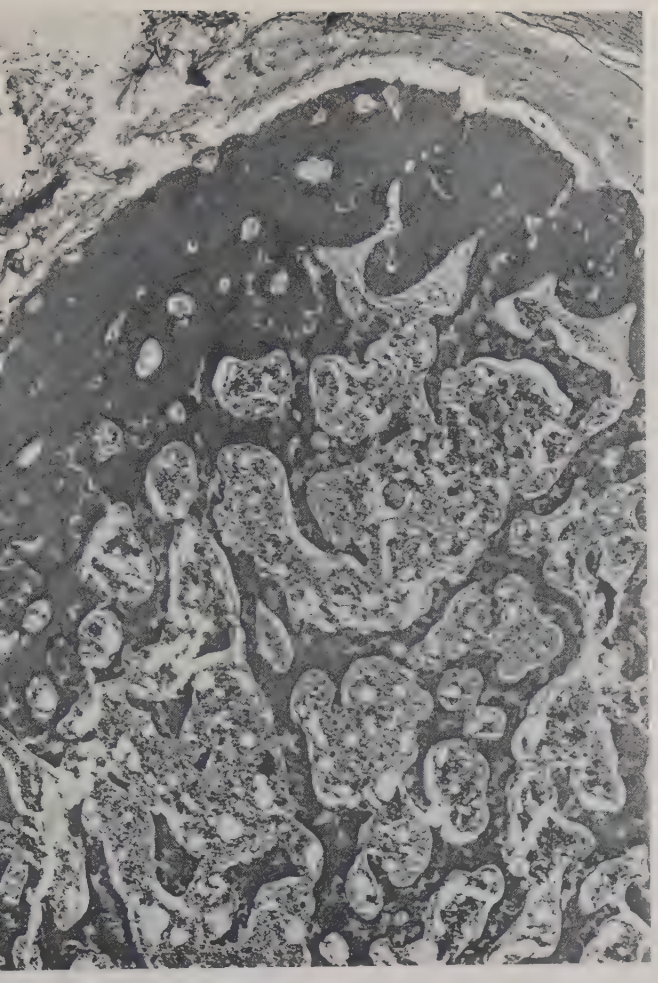


Fig. 3

Fig. 2

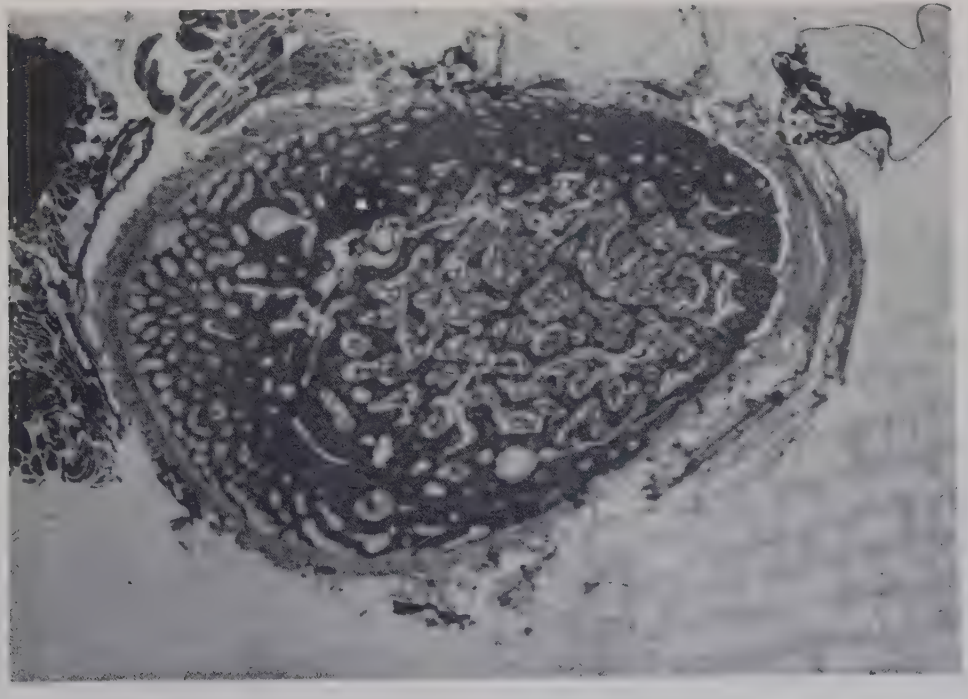


Fig. 1

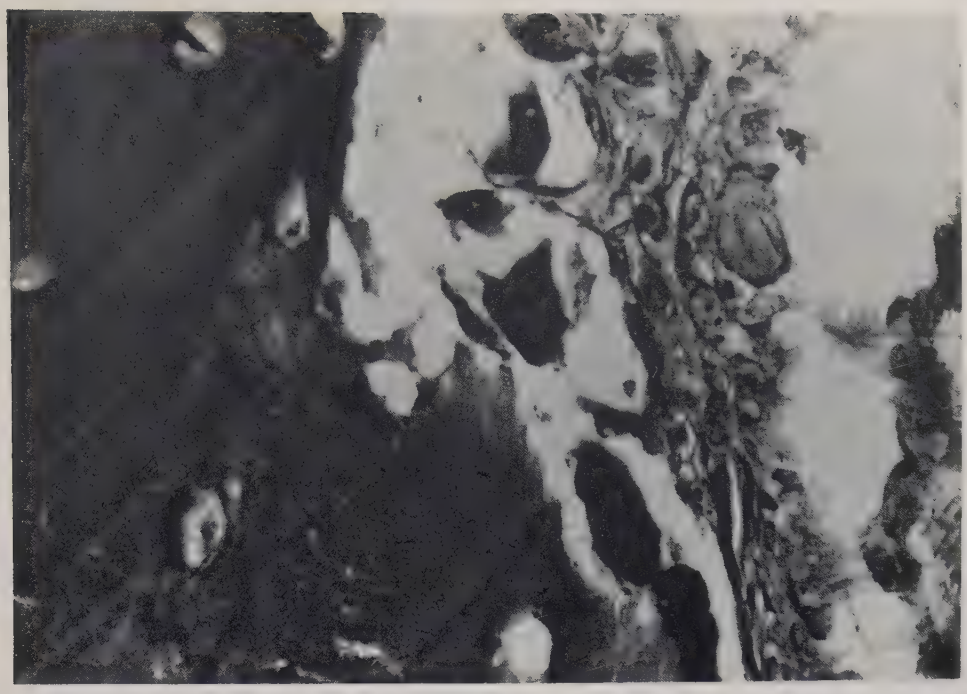


Fig. 9

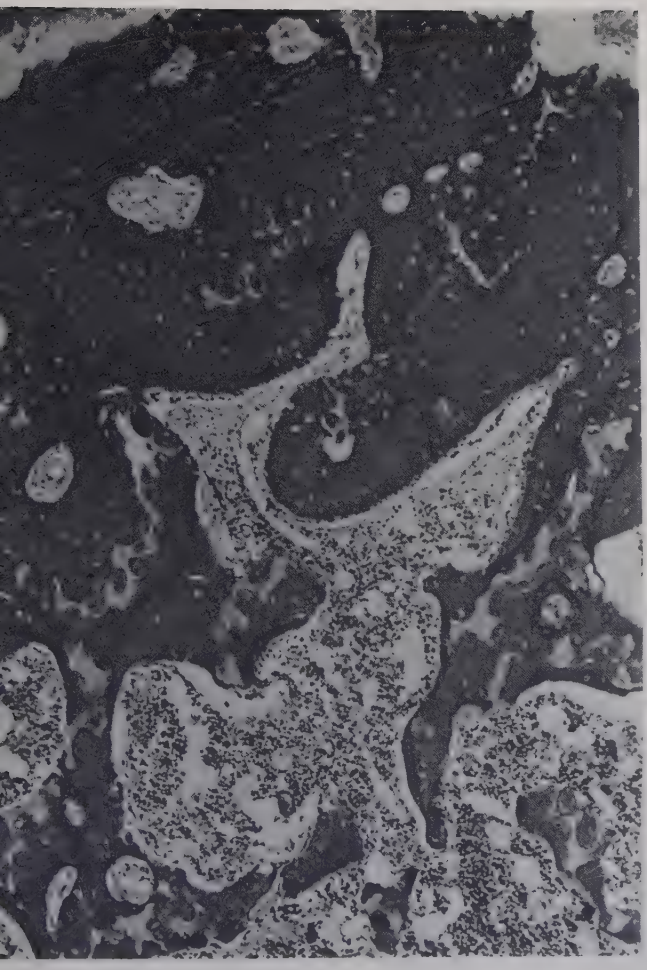


Fig. 7

Fig. 5

- 2) CONCLUSION :

Au niveau de l'incurvation de la diaphyse tibiale, on constate que celle-ci a deux aspects anormaux essentiels :

a) La persistance de travées osseuses d'aspect enchondral qui remplacent le canal médullaire.

b) Un développement asymétrique avec une partie épaisse de la corticale qui correspond probablement à la concavité de l'incurvation, et une partie opposée qui est mince. Sur le bord externe de la partie épaisse, on voit de nombreux ostéoblastes d'aspect actif et de nombreuses zones de pénétration tapissées d'ostéoblastes. Ces aspects suggèrent un processus actif de déposition osseuse. Sur le bord interne de la corticale mince, les ostéoblastes ont un aspect inactif et on rencontre assez fréquemment des groupes d'ostéoclastes dans des cavités de résorption. Ces aspects suggèrent que l'os est résorbé à ce niveau.

Les corticales sont formées par des systèmes haversiens qui ont des cavités de résorption larges et inégales et qui sont moins régulières que les systèmes haversiens matures.

° -°°- °

- C H A P I T R E II -

LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

OBSERVATION n°1 - D.S. MIDDLETON - 1934

Enfant de sexe féminin, née à terme, présentant à la naissance, un état asphyxique marqué et décédée quelques heures plus tard.

En raison de déformations des membres inférieurs, l'autopsie est pratiquée. Les deux membres inférieurs sont courts. Ce raccourcissement est accentué par l'angulation des deux tibias. Celle-ci est prononcée, bilatérale, et siège à la jonction des tiers moyen et inférieur de la diaphyse. Les péronés sont normaux. Il existe une dépression de la peau sur l'angle saillant de chaque angulation. On note des pieds bots talus et un léger varus. Les genoux paraissent normaux, mais les tentatives d'extension complète entrainent une luxation postérieure de la tête de chaque tibia dans le creux poplité, due apparemment, à la tension des muscles et des tendons.

La radiographie confirme la déformation des tibias et montre une légère angulation antérieure de chaque fémur, vers le milieu de la diaphyse. Les hanches sont normales.

L'amputation du membre inférieur gauche est pratiquée.

L'examen microscopique de la peau, au niveau de la dépression surmontant l'angulation tibiale, ne montre pas d'anomalie, notamment pas de formation tissulaire cicatricielle. Sous la dépression, on ne retrouve pas la graisse sous-cutanée habituelle. La dissection montre des muscles anatomiquement normaux. Les altérations post-morten rendent l'examen microscopique des fibres musculaires discutable.

La capsule et les ligaments du genou sont relachés, permettant le déplacement postérieur du tibia sur le fémur. La section des muscles

du mollet inserrés sur le tendon d'Achille, entraine instantanément la disparition de l'équinisme.

OBSERVATION n°2 - E.R. WILLIAMS - 1943

Enfant de sexe masculin, n'ayant vécu que 30 minutes. (Queen Charlotte's Hospital).

Au cours de la 32 ème semaine de gestation, un important hydramnios est apparu chez la mère. L'examen radiographique a montré un agrandissement du crâne, mais en raison de l'importance de l'hydramnios, la visualisation du squelette fut pauvre. La lecture des clichés reprise après examen post-natal du foetus montrait qu'il existait un défaut partiel du développement des vertèbres cervicales inférieures et un raccourcissement des membres inférieurs avec une petite incurvation des tibias.

A la 35 ème semaine, on retire 9 pintes de liquide amniotique. A la 40 ème semaine, le travail provoqué par la rupture des membranes, s'achève par un forceps à cause de la présentation du front du foetus.

L'enfant pèse 5 livres (2268 g) et ne vit que 30 minutes. Chaque jambe présente une angulation antérieure marquée, avec, en regard, un pli cutané bilatéral.En outre existent des pieds bots talus équins et la tête est fixée en extension. L'examen radiologique post-mortem du foetus (après ablation des tibia et péroné gauches) montre :

1°) Un angulation accentuée de la diaphyse tibiale droite dans sa moitié inférieure, la diaphyse du péroné est courte et incurvée. La corticale tibiale antérieure est mince, alors que la postérieure est considérablement épaissie. Les trabécules osseuses se disposent en rayons, irradiant à partir du sommet de l'angulation.

2°) Une légère angulation antérieure, symétrique est relevée sur les diaphyses fémorales, au-dessus de leur milieu. Le cas de MIDDLETON montre également ce caractère.

3°) La colonne cervicale montre une ossification incomplète du corps de la 5ème vertèbre : l'arc postérieur et l'apophyse épineuse de celle-ci sont beaucoup plus minces que ceux des vertèbres adjacentes.

Donc, si on accepte la théorie séduisante de MIDDLETON, consistant en un vice du développement du myocyte, il devient alors évident dans ce cas, que les trois groupes musculaires sont affectés : les muscles du mollet, produisant l'angulation tibiale, ceux de la loge postérieure de la cuisse, la déformation des fémurs et peut-être ceux de la nuque, l'extension de la tête.

OBSERVATION n°3 - J.P. BOUND et Coll. - 1951

Elle concerne une fille R.J..., née à terme, le 14 septembre 1950 au Hillington Hospital et pesant 8 livres 14 onces (4025 g).

La mère est agée de 39 ans et a eu trois enfants normaux. Il n'y a pas d'antécédents d'affection durant les trois premiers mois de la grossesse. A la 29 ème semaine de gestation, on pratique une radiographie de l'abdomen en raison d'une augmentation de volume anormale qui fait suspecter des jumeaux. Le cliché révèle une angulation bilatérale des humérus,fémurs, tibias et péronés chez le foetus. Sur cette incidence, on ne pouvait pas voir d'angulation des radius et des cubitus. L'accouchement est normal, mais l'enfant s'asphyxie et meurt 15 heures plus tard.

Les membres montrent des pieds bots talus équins et une courbure antérieure des jambes. Il y a une fossette cutanée au sommet de l'angulation sur la surface antérieure de chaque jambe. A la palpation, la fossette apparaît susjacente à une éminence osseuse sur le bord antérieur du tibia. Des fossettes semblables recouvrant des éminences osseuses sont présentes à chaque avant-bras.

La radiographie montre un léger épaississement de la corticale postéro-interne des fémurs, et une angulation de chaque tibia à la jonction de ses 2/3 supérieurs et 1/3 inférieur ainsi qu'une angulation du péroné qui est légèrement plus proximale. Les tibia et péroné montrent un épaississement de leur corticale postérieure. Chaque bras présente des proéminences osseuses sur le radius et le cubitus, au niveau d'une légère angulation avec un épaississement des corticales latérales à droite. Sur cette incidence, aucune angulation de l'humérus n'est visible.

Un examen post-mortem est pratiqué. Un tibia et un péroné sont disséqués, et radiographie de la pièce montre nettement l'architecture osseuse avec amincissement des corticales du côté convexe et épaississement du côté concave.

L'autopsie confirme que l'enfant est mort par asphyxie : les deux poumons sont atélectasiés et le cerveau est le siège d'une hémorragie sous-arachnoïdienne. De plus, de petites hémorragies sont trouvées à la partie postérieure de la capsule interne gauche.

OBSERVATION n°4 - A.D. BAIN et H.S. BARRETT - 1959

Elle concerne un enfant mort-né présentant une incurvation congénitale de divers os longs en particulier des membres inférieurs, associée à une fossette cutanée.

1°) Histoire :

La mère, âgée de 23 ans, en bonne santé durant sa grossesse, est vue pour la première fois un mois avant la date présumée de l'accouchement. Elle présente un hydramnios aigu.

L'examen radiologique ne révèle pas de malformations foetales, mais on suspecte une ascite du foetus ou un anasarque. La grossesse se poursuit et la mère accouche d'une fille, à terme, pesant 3175 g. Le groupe sanguin maternel est O.Rh +. Le BW est négatif. Dans les antécédents maternels, on ne signale que deux pneumonies à l'âge de 3 et 4 ans sans aucun troubles pulmonaires depuis. Elle a eu deux grossesses auparavant :

- En 1948 : accouchement normal d'un garçon en bonne santé, à terme, pesant 3968 g. Cet enfant est actuellement vivant et en bonne santé.
- En 1951 : Nouvelle grossesse, mais un avortement spontané se produit à la 6ème semaine. Pas d'antécédents familiaux : la mère a deux frères et une soeur, tous en bonne santé, non mariés. Pas de malformations congénitales dans sa famille ni dans celle de son mari.

2°) Examen physique :

Les membres inférieurs apparaissent relativement courts par comparaison avec le tronc et les bras. Il y a une angulation antérieure prononcée des jambes, juste au-dessus des chevilles. A son sommet, une fossette cutanée est nettement individualisée. Les pieds sont bots varus équins. Pas d'anomalies aux membres supérieurs. Le crâne a une forme inhabituelle avec proéminence considérable du frontal et une fontanelle largement ouverte.

3°) Autopsie :

a) Macroscopie :

Les tissus sous-cutanés sont légèrement oedèmateux et il existe un épanchement des séreuses. Pas d'anomalies du cerveau, du pharynx, de l'oesophage, ni de la trachée. Les poumons sont complètement atélectasiés, un peu comprimés du fait de l'épanchement pleural. Il n'y a pas d'hémorragies sous pleurales. Coeur, thyroïde, thymus sont normaux. Le tractus digestif est normal. Le foie est un peu gros et pâle sans autre anomalie. Vésicule biliaire, canaux biliaires, pancréas, rate, glandes surrénales, ovaires, trompes et utérus sont normaux. Le rein droit est augmenté de volume, d'environ une fois et demie la taille normale, en raison d'une hydronéphrose. L'uretère droit est modérément dilaté, mais sans obstruction visible à ses deux extrémités susceptible d'expliquer l'hydronéphrose. Rein gauche et uretère gauche sont normaux. Pas de malformations de la vessie et de l'urêthre.

b) Microscopie :

Le parenchyme pulmonaire est mature. On trouve un excès de débris amniotiques dans les alvéoles compatible avec l'état anoxique. Le foie et la rate sont le siège d'une érythropoïèse excessive pour un foetus à terme. Pancréas, coeur, surrénales sont normaux. Les reins sont matures. Les coupes des côtes, du sternum, du tibia et du péroné montrent un alignement normal des cellules cartilagineuses à la jonction épiphysaire et une ossification normale dans ces régions. Les coupes du placenta et des membranes sont normales.

c) Examen particulier du squelette :

(Description des techniques utilisées)

Les os sont tous plus petits et plus légers que normalement. En général, les anomalies relevées sont bilatérales et symètriques. On note l'absence des points d'ossification de Béclard et de Todt. Les os longs montrent de nombreux petits trous vasculaires vers les extrémités des diaphyses. Pas de fractures évidentes.

- Le crâne : fente du palais intéressant ses parties molle et dure. La base du crâne est petite par rapport à la voûte. La suture métopique est largement ouverte et l'os frontal est bombé. Le volume crânien reste dans les limites de la normale.

- La colonne vertébrale : on compte 7 vertèbres cervicales, 12 dorsales, 6 lombaires et 4 sacrées. La colonne cervicale est fléchie, particulièrement entre C3 - C4 sans cause apparente. Il existe une spina bifida dans la région cervicale (C2 - C6) et dans la portion lombo-sacrée. A partir de LI, pas d'anomalies de développement des lames... Les pédicules de la colonne lombaire sont ossifiés. Ceux des segments cervical et dorsal ne le sont pas, mais sont représentés par des cordons membraneux unissant l'arc postérieur au corps. Chaque arc postérieur se prolonge par une lame comportant les apophyses articulaires supérieure et inférieure. Les apophyses transverses sont normalement ossifiées au niveau des vertèbres dorsales et lombaires, mais restent membraneuses au niveau du rachis cervical. En C7, l'apophyse costoïde gauche est membraneuse tandis qu'à droite, elle forme le faîte d'une première côte bifide.

- Le sacrum : corps et pédicules des vertèbres sacrées sont normaux. Les ailerons sacrés sont petits, rendant le sacrum très étroit. On n'y distingue pas de points d'ossification.

- Le pelvis : le diamètre transverse est diminué, le diamètre antéro-postérieur étant au moins deux fois plus grand. La diminution du diamètre transverse résulte en partie du rétrécissement des ailes iliaques. La hanche gauche est luxée.

- Fémur gauche : (aspect macroscopique) - l'anomalie la plus évidente est la saillie antérieure d'une crête, à la jonction des 1/3 supérieur et moyen de la diaphyse. Elle n'est pas fixée à la peau et il n'y a pas de fossette. A son niveau, la diaphyse offre une courbure antérieure. Au-dessus et au-dessous de l'angulation, le fût osseux est plus rectiligne que normalement : sa convexité normale antérieure n'existe pas. Les extrémités de la diaphyse sont normalement développées. Les artères nourricières pénètrent dans le 1/3 postéro-supérieur et se dirigent en périphérie et en avant vers le sommet de l'angulation.

- Fémurs droit et gauche : (aspect microscopique) - à côté de l'angulation, la corticale est très épaissie à la partie postérieure et composée de travées convergentes vers la crête. Les artères nourricières courent le long de ces travées radiaires jusqu'au sommet de l'angulation. La cavité médullaire est déplacée vers l'avant par l'épaississement cortical. Au niveau de l'arête, la corticale est d'épaisseur normale.

L'examen histologique des diaphyses fémorales montre que plusieurs travées osseuses ont une partie centrale cartilagineuse acellulaire. Ces noyaux cartilagineux sont plus nombreux dans les travées au-dessus et au-dessous de l'angulation, ainsi qu'à la partie antérieure et vers la cavité médullaire. Il n'y a pas de cartilage dans les travées convergeant vers l'arête au niveau de l'angulation. Les travées sous-périostée montrent des noyaux de cartilage, seulement à la

partie antérieure du milieu du fût. La matrice de l'os montre des lignes de densité irrégulière, plus nombreuses dans la région de l'arête. Dans la diaphyse on trouve très peu d'ostéoblastes, et les ostéoclastes sont virtuellement absents. Il n'y a pas d'ostéoclastes dans la région de l'arêt Le périoste est intact. Les couches fibreuses externes sont minces au sommet de l'arête, mais normales ailleurs. Les couches cellulaires internes sont anormalement minces au-dessus et sous l'arête, absentes à son niveau où les couches fibreuses sont en contact direct avec l'os. Les deux couches du périoste sont normales vers les métaphyses et dans la concavité de l'angulation.

- Le tibia gauche : l'angulation antérieure est prononcée à la jonction des 1/3 moyen et inférieur de la diaphyse Le sommet de l'angulation est situé au bord antérieur du tibia et le périoste est attaché ici par un tissu fibreux, résistant, à la fossette cutanée sus-jacente. De part et d'autre de l'angulation, le fût tibial est moins incurvé que normalement. Comme au fémur, la corticale est épaissie à la face postérieure de la diaphyse et composée de travées convergentes vers le sommet de l'angulation. La cavité médullaire est de ce fait, déplacée vers l'avant. L'artère nourricière se dirige de la partie postérieure du cortex épaissi vers le sommet de l'angulation.

- Péroné gauche : l'angulation est semblable et le sommet plus haut situé que celui du tibia, mais non rattaché à la fossette cutanée. L'aspect histologique est identique à celui du tibia.

- Les clavicules sont normales.

- Les omoplates : elles sont très étroites, la fosse sous-épineuse étant virtuellement absente.

- Humérus : une petite arête est visible à la partie postéro-externe de la diaphyse, juste au-dessus de son milieu, marquant le sommet d'une légère angulatio Sur les coupes, la corticale est épaissie pour former cette crête. Au-dessus, le cortex est épaissi sur la face antéro-interne et composé de travées convergeant vers la crête. L'artère nourricière se dirige au bord supérieur du cortex épaissi vers un point situé sous la crête.

- Radius et cubitus : ils sont normaux. Chaque os présente deux canaux pour ses artères nourricières.

OBSERVATION n°5 - P. SCHUDEL - 1968

Le 1er novembre 1966, une fille, décédée peu après la naissance en raison d'une hydrocéphalie, est conduite à l'Institut Pathologique de de l'Hopital du canton WINTERTHUR afin que soit effectuée une autopsie, car elle présentait des angulations accentuées des jambes.

- Compte rendu d'autopsie :

On est d'abord frappé par la tête anormalement grosse. Sur le reste du corps, à l'exception des déformations évidentes des jambes, on ne note pas d'autres malformations. Les mains et les pieds sont normaux. Les organes internes sont correctement situés et ne présentent pas d'anomalies tant macroscopiquement que microscopiquement. Les déformations des membres inférieurs intéressent les cuisses, incurvées en varus, et les jambes qui sont le siège d'une courbure interne. Le pied forme un angle droit avec l'extrêmité inférieure du tibia ; il est bot, varus équin. Au niveau de la jambe gauche, la peau forme une fossette au sommet de l'angulation. Les parties molles sont normales.

Sur les radiographies, les courbures siègent, sur les fémurs, entre le tiers proximal et moyen de la diaphyse, et sur les tibias, et les péronés, entre les tiers moyen et inférieur. L'os est épaissi au niveau de la courbure et on

distingue une zone dense radiologiquement en forme de triangle dont la base occupe la concavité de l'angulation et dont le sommet coïncide avec celui de la courbure. La cavité médullaire est complètement interrompue à ce niveau pour le tibia, tandis que sur le fémur, une étroite communication permet sa continuité de part et d'autre de l'incurvation. De chaque côté du triangle, la cavité médullaire se termine en biseau dont la pointe rejoint le sommet de l'angulation.

Histologiquement, cette zone dense radiologiquement correspond à un foyer osseux compact. A la base du triangle, les travées périostées du côté concave, se dirigent parallèlement à la surface de l'os. En profondeur, elles sont verticales et rayonnent dans l'os qui, à cet endroit, est limité par un spicule. Il s'agit d'os fibreux semblable à un tissu conjonctif ossifié. Entre les spicules, les lacunes contiennent un vaisseau et forment le commencement de petits canaux osseux qui irradient vers le sommet de la courbure. A ce niveau, les spicules s'ossifient : ils sont recourverts d'ostéoblastes à la façon d'un épithélium, ce qui permet d'évoquer l'existence d'une zone d'activité osseuse proliférative nouvelle.

Vers la partie convexe, l'os subit une transformation : les fins réseaux d'os fibreux s'organisent en lamelles concentriques entourant la paroi de petits vaisseaux et occupant la lumière jusqu'à eux. Il se produit des ostéons primaires et l'os est comprimé de sorte que, au sommet de la courbure, on ne voit plus que de l'os lamellaire. Dans toute la partie concave, l'os est de nouveau détruit, comme on peut le voir à la présence de nombreuses lacunes de Howschip contenant des ostéoclastes, et aux ilôts osseux isolés du périoste.

De part et d'autre de l'incurvation, l'aspect est celui d'un nouveau-né normal, avec une cavité médullaire primaire. Les zones de croissance épiphysaires présentent une activité osseuse habituelle.

La persistance d'ilôts cartilagineux au niveau de l'angulation congénitale n'a pas été confirmée dans notre cas.

OBSERVATION n°6 - J.W. BIANCHINE - 1971

Nous avons été amenés à examiner au 23 ème jour de sa vie, une fille qui devait décéder 5 jours plus tard de détresse respiratoire évoluant depuis la naissance. A la naissance, la taille est petite (45,5 cm) avec un raccourcissement des membres affectant également les segments proximaux et distaux. Le crâne est agrandi (P.C = 40 cm) tandis que le massif facial est anormalement petit. Les oreilles sont implantées bas. Il existe une micrognathie, un hypertélorisme, un faciès aplati et une division postérieure du voile du palais.

On note surtout une courbure à convexité antérieure des fémurs et des tibias avec une fossette sous-cutanée au sommet de la courbure tibiale, des pieds bots varus équins, enfin une scoliose de la colonne dorso-lombaire.

Les radiographies montrent un crâne large avec un massif facial petit, des clavicules étroites, de petites omoplates, des côtes très étroites surtout dans leur partie postérieure, de nombreuses vertèbres aplaties et étroites avec des pédicules petits ou non ossifiés, un retard d'apparition des points d'ossification des pieds. De plus, on note l'absence des points de BECLARD et de TODT, une absence de l'évasement normal de la métaphyse des os longs, un raccourcissement des péronés, une courbure à convexité antérieure des fémurs et des tibias, un raccourcissement proximal des radius et une hypoplasie de plusieurs phalanges des mains.

OBSERVATION n°7 - Cas 1 de P. MAROTEAUX - 1971

L'enfant Jean Sc....., un garçon, a été examiné dans le service du Pr Mallet, à l'âge de 2 jours. Né prématurément à 7 mois et demi, son poids était de 2200 g et sa taille de 35 cm. La grossesse avait été normale, sans prise de médicaments.

La mère est âgée de 29 ans et a eu 6 fausses-couches spontanées. Le père, âgé de 42 ans, a eu d'un premier lit deux enfants,

jumeaux dizygotiques, normaux. Les parents ne sont pas consanguins.

A l'examen, le nanisme intéresse principalement les membres inférieurs. Les cuisses sont en abduction, les tibias sont incurvés, à concavité antérieure, les pieds sont bots, varus équins. Les membres supérieurs semblent normaux.

La face est plate, la racine du nez est déprimée, avec un hypertélorisme. La bouche est petite ainsi que le menton qui est en retrait. La partie membraneuse du voile du palais est divisée.

La partie droite du crâne est déformée par un hématome du cuir chevelu. La peau du cou est large et simule un ptérigium. Les mamelons sont anormalement écartés. Le rythme cardiaque dépasse 200.

Une polypnée avec tirage et cyanose va s'installer et l'enfant meurt au cours d'une apnée, le 17 ème jour de sa vie.

Les examens complémentaires n'ont pas révélé d'anomalies, seule la phosphorémie était élevée à deux examens, à 67 et 91 mg. Une étude du caryotype a été tentée, mais les cellules n'ont pas poussé.

L'examen radiologique du squelette montre une luxation des deux hanches et une incurvation diaphysaire des fémurs et des os de la jambe. Ces incurvations siègent à la partie moyenne des os. Une petite image claire, linéaire et oblique, visible au voisinage de l'incurvation du fémur et du tibia, correspond probablement au canal nourricier. La convexité est antéro-externe sur le fémur, antérieure sur le tibia et un épaississement de la corticale est visible, dans la concavité. Le péroné est hypoplasique. Aucun noyau épiphysaire n'est visible.

Au membre supérieur, il existe seulement un écart excessif du cubitus et du radius, principalement à droite, avec une ébauche de radius curvus.

Les vertèbres dorsales sont petites, surtout la 7 ème et la 8 ème, avec une légère ébauche de déformation cunéiforme. Les côtes sont grêles et légèrement ondulées. Les ailes iliaques sont petites, étroites, avec des toits de cotyle très obliques. La partie inférieure de l'omoplate paraît aplasiée.

L'ossification du crâne est sensiblement normale, mais il est asymétrique, avec un développement insuffisant de la région pariétale gauche. Les os de la face sont de dimension très réduite, le maxillaire inférieur est petit.

L'examen anatomique (Pr Ch. NEZELOF) n'a pas montré d'anomalie viscérale en dehors d'une hydronéphrose bilatérale. Le canal artériel est encore volumineux, et le trou de Botal largement perméable. Un hématome a été noté dans les parties molles de la région pariéto-temporale droite.

L'étude histologique du fémur et du tibia montre, au voisinage de la zone d'incurvation une disparition de l'os spongieux, du canal médullaire et leur remplacement par du tissu haversien compact de structure normale. Une discrète réaction périostée est présente dans cette zone. Le cartilage de conjugaison a une activité, en apparence, normale.

Sur la côte, le versant cartilagineux de la jonction chondro-costale est hypertrophié sans qu'aucun trouble de croissance ne paraisse évident. La structure osseuse de la calotte crânienne et d'une vertèbre est normale.

OBSERVATION n°8 - Cas 2 de P. MAROTEAUX - 1971

L'enfant Rem..., une fille, a été examinée à l'Institut d'Etude des Malformations Congénitales de Prague. La naissance, à la 40 ème semaine de la grossesse, a été normale. L'enfant pesait 3140 g et mesurait 47 cm. L'hypothèse d'une ostéogénèse imparfaite frustre avait été évoquée chez elle en raison d'une déformation des membres. L'enfant est morte à l'âge de 8 jours d'une affection broncho-pulmonaire. L'examen anatomique a révélé une division palatine, un défaut du septum inter-ventriculaire, un encéphale volumineux (530 g) et une nécrose papillaire rénale.

L'examen radiologique montre des images absolument superposables à celles de notre première observation. L'incurvation des os longs du membre inférieur siège au même endroit. Une clarté linéaire est visible à leur hauteur. Elle est oblique, sauf sur le fémur droit où elle est perpendiculaire au grand axe de l'os. Le bassin est étroit, la largeur des ailes iliaques est réduite, le toit du cotyle est très oblique.

Les membres supérieurs sont sensiblement normaux. Le massif facial est hypoplasique, la mandibule est petite. Les côtes sont grêles.

OBSERVATION n°9 - Cas 3 de P. MAROTEAUX - 1971

L'enfant Cas..., une fille, examiné également à l'Institut de Prague, est né après un accouchement normal à la 40 ème semaine de la grossesse. Un tentative d'avortement avait été faite vers la 6 ème semaine (prise de 2500 mg de Nicéthamide).

A l'examen, le poids est de 3520 g, la taille de 49 cm. Les membres inférieurs sont courts et une division palatine est présente. L'enfant est mort le premier jour par aspiration de liquide amniotique.

Nous ne possèdons malheureusement qu'un cliché radiologique des membres inférieurs qui montre des images identiques aux deux cas précédents. L'incurvation tibiale et péronière est analogue dans sa localisation et sa direction. Le bassin et les ailes iliaques sont très étroits.

La mère, âgée de 21 ans, a été traitée depuis deux ans pour une maladie de Ménière. Une soeur et un frère plus âgés sont normaux.

OBSERVATION n°10 - Cas 4 de P. MAROTEAUX - 1971

L'enfant M.J..., un garçon, a été examiné pour la première fois à l'âge de 1 mois à l'Université de WISCONSIN pour la correction de pieds bots bilatéraux.

A la naissance, provoquée à la 42 ème semaine de la grossesse, l'enfant pèse 2880 g et mesure 42,5 cm. A trois jours, il est placé en incubateur en raison de difficultés respiratoires. Il tète mal et doit être alimenté par sonde gastrique.

Le père était âgé de 27 ans et la mère de 24 ans à la naissance. Une soeur et un frère plus âgés sont bien portants. La mère a eu en 1961, une fausse-couche, et en 1962, une grossesse tubaire. Les parents ne sont pas consanguins.

Dans le premier trimestre de la grossesse, la soeur de ce malade a eu une éruption peut-être due à la rubéole dont la mère n'a eu aucune manifestation. Elle a seulement pendant cette période, souffert d'un rhume traité par l'aspirine.

A l'examen, à l'âge de 1 mois, les anomalies crânio-faciales sont très frappantes : saillie occipitale, visage applati, micrognatisme, hémangiome de la paupière supérieure. Enfin, une division palatine est présente.

Le cou est court et la peau semble trop large. La brièveté des membres inférieurs s'accompagne d'une incurvation antérieure de la jambe qui forme un angle de 150° environ. Au sommet de l'angulation tibiale, une petite fossette est visible. Les mouvements de la hanche sont limités et les pieds sont déformés en varus équin.

Les membres supérieurs ne semblent pas modifiés. En revanche, le scrotum est bifide et la verge est coudée par une bande fibreuse.

La croissance de l'enfant a été très lente, il boît mal et il a eu, du reste, à plusieurs reprises, des pneumonies par aspiration alimentaire.

L'enfant a été revu à l'âge de 6 ans. A ce moment, il mesure 80 cm avec une taille assise de 50,2 cm.

La tête est dolichocéphale, le front saillant. La racine du nez aplatie et les rebords orbitaires sont peu accentués. Les fentes palpébrales sont obliques en bas et en dehors avec un épicanthus. La face est aplatie. L'examen des oreilles montre une légère saillie de la partie inférieure de l'hélix. Les dents sont implantées anarchiquement au maxillaire inférieur. La division palatine a été corrigée chirurgicalement à l'âge de 18 mois.

Le dos est déformé par une cyphose dorsale. L'omoplate a une forme arrondie. Le sternum est court et légèrement saillant, l'appendice xyphoïde est hypoplasique. Un diastasis des droits est présent et le foie déborde le rebord costal de 2 cm.

Les membres inférieurs sont courts, surtout les jambes, qui forment une angulation à sommet antérieur. Un allongement du tendon d'Achille a été fait à l'âge de 2 ans. Les pieds sont courts et larges

avec un métatarsus varus. De petites fossettes dorsales sont visibles au voisinage des articulations métatarso-phalangiennes. La rotule est petite et elle est luxable en dehors. Les hanches sont fixées en adduction à 20°. La longueur des membres supérieurs n'est pas modifiée, la peau des mains est lâche et ridée. De petites fossettes dorsales sont visibles au voisinage des articulations métacarpo-phalangiennes. Les doigts sont courts, surtout dans leur partie distale, ethyperextensibles.

Le développement mental est très retardé. Une hypoacousie bilatérale est présente. L'examen radiologique, à l'âge de 9 mois, montre des incurvations des os du membre inférieur très comparables à celles de nos trois observations précédentes. Au membre supérieur, il semble exister aussi une discrète incurvation de la diaphyse humérale. Une légère scoliose dorsale est bien visible et la disposition des côtes droites est anormale avec des inégalités de hauteur des espaces intercostaux. Le crâne est très dolichocéphale et ce fait contraste avec le faible développement du massif facial. A l'âge de 4 ans et demi, les incurvations des os des membres inférieurs ont presque complètement disparu. Les péronés sont hypoplasiques. La luxation des hanches s'accompagne de graves troubles du développement de la tête. Les os du pied sont grêles. La disposition des os du tarse est très anarchique; les métacarpiens et les orteils sont en éventail. Aux membres supérieurs, les anomalies les plus visibles intéressent les os de la main : pseudo-épiphyse du 2ème métacarpien, légère angulation du cartilage de croissance des premières phalanges qui ébauchent la disposition en cône, retard d'apparition des points épiphysaires des autres phalanges, brièveté des phalanges moyennes du 2ème et du 5ème doigts dont le cartilage a la disposition en cône, surtout à l'index droit. La scoliose dorsale s'est légèrement accentuée, avec quelques déformations des corps vertébraux de la 5ème à la 9ème vertèbre dorsale. Les omoplates sont hypoplasiques.

OBSERVATION n°11 - Cas 5 de P. MAROTEAUX - 1971

Elle concerne un enfant, mort-né, examiné à l'Hopital Général de Vancouver. L'accouchement s'est effectué sans incident à la 36 ème semaine de la grossesse. Durant cette dernière semaine, en dehors d'un

hydramnios et d'une hypertension, aucun fait notable n'est à signaler.

La mère d'origine caucasienne, était âgée de 25 ans à la naissance. Le père avait 27 ans. Aucune consanguinité n'a été mentionnée L'enfant est le premier né de la famille. A l'examen, l'enfant de sexe féminin, pèse 1980 g et le fait le plus frappant est la brièveté des membres qui simule superficiellement l'achondroplasie. Les bosses frontales sont saillantes mais la partie moyenne du visage est aplatie et la mandibule est hypoplasique. En revanche, le palais n'est pas divisé. La cage thoracique est étroite. Une incurvation antérieure des tibias est bien visible avec une petite fossette au sommet de l'angulation. Les pieds sont déformés en varus équin, les mains sont courtes et larges.

L'examen radiologique montre l'incurvation caractéristique des os du membre inférieur, l'hypoplasie du péroné et de l'omoplate, le retard de développement des branches ischio-pubiennes, la luxation de la hanche droite, le faible développement des os de la face. La bosse pariétale droite est saillante alors que, de ce côté, la région occipitale est aplatie. Les côtes sont grêles.

L'examen anatomique, outre les anomalies squelettiques, a montré une déficience des cartilages de l'arbre bronchique et de la trachée, ainsi qu'un petit défaut septal dans la partie membraneuse du septum ventriculaire.

L'étude histologique du tibia, de la jonction chondrocostale et d'une vertèbre, n'a rien montré de particulier en dehors d'un épaississement du cortex dans la zone de la convexité. L'ossification enchondrale et épiphysaire semble normale.

OBSERVATION n°12 - Cas 6 de P. MAROTEAUX - 1971

L'enfant Sheila B..., une fille, a été examinée au Centre Médical de Kansas City, à l'âge de 3 jours, en raison de ses déformations.

Durant le premier trimestre de la grossesse, la mère a pris de la prednisone à la dose de 5 mg, 3 fois par jour, de façon intermit-

tente, en raison d'un eczéma. D'autre part, elle a pris également durant cette période, 5 mg de librium, 4 fois par jour, et des capsules polyvitaminées. Le régime alimentaire pendant toute la grossesse a comporté des produits diététiques et des boissons contenant du cyclamate.

La mère était âgée de 16 ans à la naissance et le père de 17 ans . L'enfant est le premier né. L'accouchement a été normal.

L'enfant, à sa naissance, pèse 2500 g et mesure 40,5 cm. Le visage est aplati, avec une microphtalmie, une implantation basse des oreilles, une micrognathie. La voûte palatine est profonde mais non divisée. Le cou est très court et le tissu cellulaire sous-cutané est oedèmateux dans sa région postérieure. Les membres sont courts avec diverses anomalies : absence d'articulation du coude droit et dislocation du poignet droit, luxation des hanches, malformation des genoux et des tibio-tarsiennes avec une fossette au milieu du tibia. L'enfant n'a aucune gesticulation des membres supérieurs qui sont complètement flasques. La respiration est un peu difficile et le nez est encombré.

L'examen radiologique ne montre pas d'anomalie du crâne, mais il existe une extrême flexion de la charnière sous-occipitale et une cyphose marquée de la colonne cervicale basse. Celle-ci est due à une hypoplasie des dernières vertèbres cervicales, en particulier de la 7 ème. Les vertèbres dorsales sont plutôt petites et les vertèbres lombaires sont légèrement déformées en coin. Les omoplates sont absentes.

Le bassin est petit, les hanches sont luxées. Les fémurs sont sont incurvés ainsi que les tibias. Les péronés sont hypoplasiques.

L'enfant s'alimente difficilement et sa croissance est très lente. Une urographie intra-veineuse ne montre pas d'anomalies des voies excrétrices. Un fébricule intermittent est noté et l'enfant mourra, à l'âge de 7 semaines, d'une infection respiratoire. En dehors des anomalies squelettiques et des foyers de congestion pulmonaire, l'examen anatomique n'a pas révélé d'autre anomalie.

OBSERVATION n°13 - D. HOEFNAGEL - 1972

Nous avons observé un nouveau-né de sexe féminin, présentant les anomalies du nanisme campomélique.

La mère était âgée de 23 ans et le père de 34 ans. Tous deux étaient en bonne santé et non consanguins. Le père a eu trois enfants normaux au cours d'un précédent mariage. La mère n'a jamais fait usage de drogues contraceptives, et durant la grossesse, n'a pris que de petites quantités de vitamines. L'accouchement a été normal, par la présentation du sommet.

Le score d'Apgar est de 2 à la première minute et de 7 à la cinquième minute. L'enfant pèse 2746 g et mesure 41 cm, le périmètre crânien est de 36,7 cm.

Les anomalies cliniques et radiologiques sont caractéristiques de celles rencontrées dans le nanisme campomélique, s'accompagnant d'une détresse respiratoire apparue dès la naissance et responsable de décès au 5 ème jour.

Le crâne est agrandi avec une face plate, un rétrognathisme, des oreilles implantées bas, une fente du palais postérieur, une incurvation antérieure des tibias s'accompagnant de fossettes cutanées au point de déformation maximum, entre le tiers moyen et l'extrémité distale du fût osseux. Les pieds sont déformés en varus équin.

Les radiographies montrent des omoplates petites, des côtes et des clavicules fluettes, un retard considérable dans le développement de nombreux points d'ossification et une hypoplasie des os des mains et des pieds. Les vertèbres sont plates et étroites, les radius et les péronés sont courts, les fémurs et les tibias présentent une courbure antérieure.

Les caryotypes pratiqués à partir de cellules sanguines et de fibroblastes de la peau sont normaux (46/XX) sans mise en évidence d'une mosaïque avec des cellules de type 46/XY.

A l'autopsie, on ne note pas d'anomalies distinctes, ni du cerveau, ni d'autres organes internes. La section longitudinale du tibia montre que la cavité médullaire au point d'angulation maximum, est traversée par une zone triangulaire de spicules osseux telle que SCHUDEL l'a décrite. Les aspects histologiques de l'os sont par ailleurs normaux.

OBSERVATION n°14 - M. PALMER - 1972

L'enfant Cyril A..., a été examiné pour la première fois dans le service du Dr PERROT à Neuilly, à l'âge de 1 mois 3/4.

La mère était âgée de 23 ans, le père de 32 ans. Tous deux sont en bonne santé. C'est le 6 ème enfant de la famille. Les autres frères et soeurs plus âgés sont sains.

Les parents ne sont pas consanguins. Pas d'antécédent de fausse-couche. La mère aurait subi un traitement pour un retard de règles au début de sa grossesse puis aurait pris des tranquillisants dont la nature n'est pas précisée. Le terme de grossesse est imprécis.

A la naissance, l'enfant pèse 3550 g et mesure 45 cm ; son périmètre crânien est de 40 cm. Il a été réanimé quelques minutes en raison d'une cyanose. Son alimentation était très difficile, responsable d'étouffements et cyanose.

Au cours du premier mois, la courbe de poids reste décroissante.

A l'examen clinique, il pèse 3045 g et sa taille est de 45 cm. Les membres inférieurs sont le siège d'une angulation à convexité antéro-externe de la partie moyenne des cuisses et à convexité antérieure au niveau des jambes. Il existe une fossette cutanée adhérente à l'os au sommet de l'angulation tibiale. Aux membres supérieurs, on remarque une courbure du bras gauche à convexité externe. Il existe des pieds bots varus équins bilatéraux, une limitation de l'abduction et de l'adduction des hanches, des rotules petites et luxées en dehors. Une cyphoscoliose est présente, le thorax est en carène, le cou est petit et court. La tête est agrandie.

Le massif facial est petit avec hypertélorisme, épicanthus, ensellure nasale ; une microstomie, un micrognathisme et une division de la partie postérieure du voile du palais sont présents. Les oreilles, largement ourrelées, sont implantées bas.

Le scrotum est vulviforme avec un pénis hypospade, l'orifice

urêthral étant périnéal. Les gonades sont en place.

Les plis palmaires semblent normaux.

Les radiographies confirment les déformations observées :

- l'angulation des os longs occupe la partie moyenne de la diaphyse, quoiqu'un peu plus distale au niveau des tibias. Le sommet de l'angulation est marqué par un amincissement de la corticale sur la convexité et un épaississement dans la concavité. Sur l'humérus gauche, les deux corticales semblent épaissies.

- Les ailes iliaques sont étroites, les hanches sont luxées. Il y a une hypoplasie du péroné et de l'omoplate gauche. Les côtes semblent grêles et ondulées du fait de la cypho-scoliose. Les vertèbres paraissent normalement développées. Les métaphyses sont de forme normale. Les points d'ossification épiphysaires sont présents, en rapport avec l'âge.

Biologiquement, il existe une anémie normochrome et une hyperleucocytose modérée. Le bilan phosphocalcique est normal. Les phosphatases acides sont légèrement augmentées (9 U.B) .

Le sexe chromatinien est masculin, le caryotype est normal (46/XY).

Après de nombreux accès paroxystiques de détresse respiratoire et d'épisodes d'encombrement pulmonaire, l'enfant présente une surinfection bronchopulmonaire et le décès survient à l'âge de 4 mois et demi

La vérification anatomique permet d'observer une étroitesse du carrefour oropharyngé. La base de la langue, reliée au voile du palais par des formations musculaires latérales, ne laisse subsister qu'un orifice oval réduit. La trachée renferme des débris alimentaires. Les poumons sont normaux en dehors de deux petites zones distales des lobes inférieurs ayant un aspect congestif. Les bronchioles renferment des secrétions purulentes. Le coeur a des parois ventriculaires épaissies mais ne présente pas de communication interventriculaire. Il existe une cloison médiane séparant la lumière de l'aorte en deux conduits de diamètre égal. Le foie est gros, congestif. L'estomac est très dilaté. Il existe des invaginations iléo-iléales.

Les reins sont polylobés, surtout le droit qui est nettement plus volumineux que le gauche. Les surrénales sont d'aspect normal.

L'examen histologique du fragment tibial prélevé n'a pu être pratiqué.

OBSERVATION n°15 - Cas 1 de F. LEE - 1972

Enfant blanc de sexe masculin, né le 26 février 1969, à terme, par césarienne.

La mère est âgée de 26 ans (2ème geste, primipare) a eu une fausse-couche antérieurement. Une radiopelvimètrie pratiquée quelques jours avant l'accouchement pour suspicion d'une présentation du siège, confirme cette présentation et montre également un élargissement de la tête foetale ainsi qu'un rétrécissement du diamètre pelvien moyen chez la mère.

Les parents ne sont pas consanguins et se sont mariés en raison de cette grossesse. On ne note pas de malformations congénitales dans l'une ou l'autre famille. Le père est blanc, âgé de 25 ans, travaillant dans un autre Etat. La première grossesse de la mère, 2 ans plus tôt, s'était achevée par un avortement à la 7 ème semaine.

Exception faite de fortes émotions et de nausées au début de sa grossesse, la mère était physiquement bien portante et ne signale pas d'anomalies durant sa gestation. Elle a pris divers anti-émétiques de façon intermittente pendant le premier trimestre et un tranquillisant seulement quelques jours au cours du dernier mois de la grossesse. On ne relève l'action d'aucun toxique, substance tératogène et radiations ionisantes au début de la gestation. Elle n'a eu ni affection virale, ni erruption inexpliquée, ni fièvre.

A la naissance, l'enfant pesait 3070 g. On remarque des déformations multiples du squelette, un faciès particulier et une fente palatine.

La respiration n'a pas été spontanée et après réanimation, la cyanose persiste et la respiration reste difficile. L'enfant est

alors transféré à l'Hopital d'Enfants de Los Angeles, à l'âge de 2 jours.

On note alors une hypotonie importante ; le rythme respiratoire est de 50 à 60 mouvements/minutes, le pouls à 170. Sa taille est de 41 cm, le périmètre crânien de 36,5 cm, le périmètre thoracique de 31 cm et le tour de hanche de 29 cm.

La tête est grande et allongée avec un front haut et une proéminence occipitale. La fontanelle antérieure est large. Les yeux sont bridés mais sans épicanthus et écartés, la racine du nez est plate et élargie. Les oreilles sont implantées bas : le noyau cartilagineux y est peu développé. Le palais osseux et membraneux est fendu. Il existe un rétrognathisme. Le cou est court et épais.

A l'auscultation, on ne perçoit ni râles, ni souffles. La respiration est anormale : les inspirations sont courtes et les expirations sont très prolongées, s'accompagnant de ronchus. Le foie déborde de 4 cm le rebord costal. Le reste de l'examen abdominal, les organes génitaux externes, le rectum sont normaux.

Les extrêmités sont courtes et déformées et le tronc paraît grand de manière disproportionnée. On remarque une courbure médiane des bras et des avant-bras. Les mains sont petites avec des doigts courts et boudinés. Un pli palmaire unique est présent à gauche et incomplet à droite. Il n'existe qu'un pli de flexion aux petits doigts bilatéralement. Les membres inférieurs restent en position de "grenouille" et on note une incurvation des os longs. La peau forme une fossette à la partie inférieure du tibia. Les pieds sont en varus avec des orteils écartés.

Cliniquement on évoque une hypophosphatasie et une défaillance cardiaque congestive. La mise en incubateur avec oxygène, la prise de digitaliques entraine quelque amélioration de l'état clinique. Au 5ème jour de l'hospitalisation, la température s'élève à 40° avec tachycardie et tachypnée croissante. Les champs pulmonaires restent libres à l'auscultation. Après examen bactériologique du sang et des urines (qui ultérieurement se sont révélées stériles), l'enfant est mis aux antibiotiques. L'alimentation s'effectue par gavage en raison de la fente palatine. Les aspirations pharyngées doivent être fréquentes et rap-

portent un mucus abondant. Des épisodes intermittents de cyanose et d'apnée se succèdent et l'enfant meurt au 12 ème jour de son hospitalisation.

BIOLOGIE

- Trois analyses de sang systématiques montrent sucessivement :

a) Hémoglobine : 16,4 - 19,5 - et 15,7 mg/100 ml.

b) Globules blancs : 21200, 13800, 14500 /mm3

Le ionogramme paraît normal quant aux valeurs du sodium, chlore, potassium, acide carbonique, urée sanguine, glucose, phénylalanine. Huit dosages du calcium sérique montrent des valeurs comprises entre 7,9 mg/100 ml et 9,8 mg/100 ml (donc un peu inférieures aux normes.) Les phosphatases alcalines sont de 4 et 4,3 U.B., la bilirubine indirecte égale à 1 mg /100 ml.

Le caryotype est normal. Les analyses d'urines ont été normales à quatre examens. La chromatographie des urines ne montre pas d'acides aminés anormaux, en particulier, pas d'élimination de phosphoryléthanolamine.

RADIOLOGIE

- Sur la radiographie du contenu utérin effectué chez la mère, on peut noter :

. Une présentation du siège,

. Une tête foetale agrandie,

. Des corps vertèbraux cervicaux étroits,

. Des membres inférieurs raccourcis et incurvés.

- Les clichés effectués chez l'enfant montrent :

. Un crâne agrandi et allongé avec un front haut et plat, un bombement occipital. La base du crâne est relativement étroite.

. Un massif facial normal, mais il existe une hypoplasie des maxillaires.

- La colonne vertèbrale est hypoplasique avec des aspects inhabituels de dysmaturité focale et de dysplasie. Les corps vertèbraux des dernières vertèbres cervicales sont grossièrement hypoplasiques et peu minéralisés. Les pédicules des vertèbres dorsales moyennes et basses ne sont pas visibles sur les incidences frontales. La distance interpédiculaire des vertèbres lombaires est légèrement augmentée, mais on ne met pas en évidence de spina bifida, ni de rachischisis.

- La cage thoracique est en forme de cloche. On ne compte que onze paires de côtes. Les points d'ossification du sternum sont absents. L'hypoplasie des omoplates est caractéristique. La silhouette cardiaque est élargie. Les poumons initialement clairs montrent ultérieurement des images de pneumonie. Sur l'incidence latérale, la trachée apparaît remarquablement et uniformément étroite.

- Les extrêmités supérieures sont quelque peu raccourcies avec inflexion, rétrécissement et raccourcissement des extrêmités proximales du radius et du cubitus des deux côtés. On note une clinodactylie avec brachimésophalangie des 5 ème doigts. Les métacarpiens sont trapus et les phalanges distales se terminent en houpe.

- Le pelvis, les hanches, les extrêmités inférieures présentent les déformations les plus importantes du squelette. Les hanches sont luxées. On note une angulation antérieure de la partie proximale des diaphyses fémorales. Cette angulation antérieure est également présente au niveau des tibias et des péronés qui sont hypoplasiques. Les points de Béclard sont présents. Les branches pubiennes supérieures et inférieures sont peu minéralisées. Le centre primaire d'ossification du talon n'est pas ossifié. Les pieds sont bots varus équins.

AUTOPSIE

Le décès est survenu par pneumonie chronique, favorisé par la faible dynamique thoracique et trachéo-bronchique.

L'encéphale est grand. Il n'y a pas de nerf olfactif. La cage

thoracique et l'arbre trachéobronchique sont étroits par rapport à l'âge. Les coupes de l'arbre trachéobronchique, colorées par le bleu de toluidine, ont montré une hypoplasie des anneaux cartilagineux. Le tractus gastro-intestinal est normal.

Les os sont porotiques ; la prolifération cartilagineuse au niveau de la métaphyse est réduite, de sorte que la zone de cartilage mature paraît pauvre en cellules. Les cellules cartilagineuses matures en voie de calcification ne sont pas alignées en cordons rectilignes. Les altérations sont moins accentuées au niveau des fémurs qu'au niveau des côtes et des crêtes iliaques.

OBSERVATION n°16 - Cas 2 de F. LEE - 1972

Une fille, de race blanche, naît le 21 juin 1969 à terme. L'accouchement a été normal. La mère (2ème geste, 2ème pare) est âgée de 19 ans. Le père de race blanche, âgé de 25 ans, est en bonne santé. Les parents ne sont pas consanguins. Pas de tares connues dans la famille. La première grossesse, 19 mois plus tôt, conduisit à la naissance d'un garçon normal et en bonne santé. Socialement, il est intéressant de noter que les parents étaient séparés, en instance de divorce, lors de la naissance du second enfant. La mère, sous le coup d'un choc émotionnel important, a présenté de violentes nausées et des vomissements durant toute sa grossesse. Un hydramnios est survenu dès le 5ème mois de la gestation, bien que la prise de poids totale n'excédât pas 6,8 kg. Les mouvements foetaux ne furent jamais perçus au cours de la grossesse. On ne note ni maladie, ni éruption inexpliquée, ni fièvre. Elle a pris du méprobamate irrégulièrement, à partir du 4ème mois de grossesse, des vitamines, du fer, des laxatifs. Il n'y a pas eu d'exposition aux agents tératogènes connus.

Sur la radiographie de l'abdomen pratiquée deux jours avant l'accouchement, en raison de l'hydramnios, on ne remarque aucune anomalie, si ce n'est l'excès de liquide.

A la naissance, l'enfant pesait 2614 g. Sa taille est de 38 cm, son périmètre crânien de 36 cm et son périmètre thoracique de 29 cm. Le score d'Apgar est de 4 à la naissance. La respiration non

spontanée nécessite une réanimation. On remarque le faciès particulier de l'enfant, une fente palatine, des membres inférieurs courts et incurvés. Il existe une hypotonie généralisée. Le thorax est rétracté ; l'enfant se cyanose de façon intermittente dès la naissance, particulièrement pendant les gavages.

A l'âge de 11 jours, l'enfant est hospitalisé à Los Angeles pour bilan. A l'entrée, les critères vitaux sont normaux, à l'exception d'une fréquence respiratoire augmentée (60 mouvements/minute). L'enfant est dans l'ensemble hyporéflexique. Le cri est faible. Elle est pléthorique, présentant une légère acrocyanose. La cyanose se généralise lors des pleurs ou lors d'un stress. La singularité de son visage est évidente, avec une obliquité des fentes palpébrales légèrement antimongoïdes, une racine du nez large et aplatie, une fente médiane du voile du palais, une petite mâchoire, une implantation basse des oreilles avec un cartilage peu développé. La grande fontanelle est large mais non bombée. La cage thoracique semble petite, les poumons sont clairs. Aucun souffle cardiaque n'est perçu. Abdomen, organes génitaux externes, rectum sont normaux.

Les membres supérieurs paraissent grossièrement normaux, malgré une grande mobilité des poignets et des coudes évoquant d'éventuelles luxations. Les membres inférieurs sont courts, présentant une incurvation des fémurs et des tibias. On remarque une fossette sur la peau recouvrant le sommet de l'angulation tibiale. Les pieds sont bots. Les aspirations trachéales sont fréquentes en raison d'un mucus abondant. La mort survient subitement au 6ème jour de l'hospitalisation.

BIOLOGIE

- A l'admission, l'hémogramme montre :

  - Hémoglobine : 20 mg/100 ml
  - Une leucocytose à 19300 globules blancs
  - Calcium : 11,1 mg/100 ml
  - Phosphatases alcalines : 6,8 U.B.
  - Phosphore : 7,3 mg/100 ml
  - Les valeurs de sodium, chlore, potassium, phénylalanine et de gaz carbonique sont toutes dans les limites de la normale.

L'examen d'urines, le jour de l'admission, décèle une hématurie occulte avec 50 à 75 globules rouges, 10 à 50 globules blancs et de nombreuses bactéries par champ. Le jour suivant, l'examen d'un échantillon d'urine prélevé aseptiquement a été microscopiquement normal, mais la culture a révélé plus tard 100 000 colonies d'E. Coli. Le jour du décès, les examens sanguins et urinaires ont été négatifs.

Le caryotype est normal. La chromatographie urinaire est normale sans élimination de phosphoryléthanolamine.

RADIOLOGIE

Sur le cliché pratiqué chez la mère avant l'accouchement, on a pu constater rétrospectivement, une incurvation et un raccourcissement des membres inférieurs du foetus.

Les radiographies de l'enfant, post-natales, montrent des caractères pratiquement identiques à ceux décrits dans l'observation précédente, notamment en ce qui concerne le crâne et la colonne vertébrale. Cette dernière présente également une légère scoliose dorso-lombaire. On ne compte, comme précédemment, que onze paires de côtes. Les points d'ossification du sternum sont absents, les omoplates sont hypoplasiques. La trachée est étroite. Au niveau des membres supérieurs, un peu raccourcis, on suspecte une luxation de la tête radiale. La clinodactylie avec brachymésophalangie des 5ème doigts est retrouvée. Les phalanges distales se terminent en houpe.

Les déformations caractéristiques des membres inférieurs sont présentes. On note une luxation des hanches. Les points d'ossification du genou sont absents. Les pieds sont bots, talus équins.

AUTOPSIE

Le décès est survenu par pneumonie.

L'encéphale est grand avec une légère dilatation des ventricules cérébraux. La cage thoracique et l'arbre trachéobronchique sont étroits. On retrouve une hypoplasie des anneaux cartilagineux trachéobronchique. L'épiglotte est mal formée et hypoplasique. Les os sont porotiques. Les cordons de cellules cartilagineuses sont plus courts

et moins réguliers que normalement. On retrouve un dysfonctionnement de la croissance des cartilages au niveau de l'ensemble des os et du tractus respiratoire.

OBSERVATION n°17 - Cas 3 de F.A. LEE

C'est une petite fille blanche, âgée de 20 jours qui a été conduite à l'Hôpital d'Enfants de Los Angeles le 27 juillet 1970 pour bilan d'anomalies congénitales multiples et d'épisodes apnéiques itératifs.

Elle est née à terme le 7 juillet 1970. L'accouchement a été normal. On ne note pas d'incidents durant la grossesse mais un hydramnios est signalé au moment de l'accouchement. A la naissance, son poids est de 2500 g. On remarque une fente palatine et de multiples déformations du squelette. L'abduction des hanches est limitée, mais le signe du ressaut n'est pas mis en évidence. La respiration n'a pas été spontanée et une réanimation fut pratiquée avec ventilation assistée pendant 45 minutes. L'état de l'enfant s'améliorant peu à peu, elle quitte l'hôpital à l'âge de 10 jours.

Pendant la semaine où elle est restée chez ses parents, elle présenta deux apnées d'une durée, respectivement de 1 à 5 minutes. La seconde s'est accompagnée de convulsions. Elle revient à l'hôpital le 25 juillet où l'on constate des difficultés respiratoires persistantes.

Au cours d'une ponction lombaire difficile, survient une nouvelle apnée avec perte de connaissance. Elle est conduite à l'Hôpital d'Enfants deux jours plus tard.

La mère est âgée de 18 ans et a eu, deux ans et demi plus tôt, un enfant sain et normal. Le père est âgé de 21 ans. Tous deux sont sains, de race blanche et non consanguins. Pas d'antécédents notables dans la famille, si ce n'est un cousin maternel attardé mental. Sur le plan social, il n'y a rien à signaler. La mère n'a pas subi de stress durant sa grossesse ; elle signale cependant une légère infection des voies aériennes supérieures au cours des trois premiers mois de la grossesse. Quelques nausées du troisième au

cinquième mois de la gestation entraînent la prise de Bendectine (3 cps/jour) . Elle pris également durant cette période un laxatif de façon intermittente puis un diurétique au cours du dernier mois en raison d'un oedème des chevilles. Il n'y a pas eu d'exposition connue à des agents tératogènes durant cette période.

A l'admission à l'hopital, le nourrisson est pâle, mou et inerte avec un faciès particulier et d'importantes déformations des membres inférieurs. Sa température est à 37°, le pouls à 180, le rythme respiratoire à 60 mouvements/minute. Son poids est de 2270 g, sa taille de 39 cm, son périmètre crânien de 36 cm et son périmètre thoracique de 27 cm.

La tête est anormalement large, légèrement allongée avec une proéminence occipitale. Le front est haut et plat, les fontanelles sont normotendues. Un écoulement purulent est constaté au niveau de l'oeil droit. Les oreilles sont implantées bas : le noyau cartilagineux est minime. L'hyperthélorisme est accentué par une crête ansale aplatie. Il existe une fente complète du voile du palais et de la luette et une fente partielle de la voûte du palais. Le cou semble flasque, sans muscles et les omoplates ne sont pas palpées.

A l'auscultation pulmonaire, le murmure vésiculaire est faiblement perçu et il existe un tirage sternal et intercostal. Un léger souffle d'éjection (2/6) est entendu de façon intermittente au bord gauche du sternum. Les mamelons sont très écartés, foie et rate sont à peine palpables. L'abdomen, les organes génitaux externes et le rectum sont normaux.

Les membres supérieurs sont flasques et on retrouve un pli palmaire unique à la main gauche. Les membres inférieurs sont notablement raccourcis avec une incurvation sévère des fémurs et des tibias. Les pieds sont bots, les orteils sont écartés. Les tibias sont raccourcis et présentent une angulation antérieure à l'union des tiers moyen et inférieur. Une petite fossette cutanée est visible au sommet de l'angulation. L'examen neurologique montre un grasping négatif ; le réflexe de Moro et les réflexes tendineux ne sont pas retrouvés. Le réflexe de succion est faible. Il existe une hypotonie musculaire diffuse, le cri est faible.

Le 5 août 1970, le souffle cardiaque est perçu en permanence et le bord inférieur du foie devient palpable, débordant de 2 à 3 cm le rebord costal. On nourrit l'enfant par gavages après une tentative infructueuse d'allaitement au sein. Le 7 août, survient un épisode de cyanose durant l'alimentation nécessitant oxygène et aspiration. A ce moment le rythme respiratoire est à 60 mouvements par minute et le rythme cardiaque à 160. Le 8 août, un cliché pulmonaire fait au lit montre des lésions de pneumonies bilatérales. Deux jours plus tard, la respiration et le rythme cardiaque s'affaiblissent et le décès survient.

BIOLOGIE

- A l'admission, l'hémogramme montre :

  - Hémoglobine : 11,5 mg/100 ml.
  - Un hématocrite à 34 %
  - 9100 globules blancs avec une formule leucocytaire normale.

Les urines sont un peu troubles : leur PH est de 7 et leur densité égale 1004. Il existe des traces d'albumine mais sans sucre ni acétone, 15 à 20 hématies et 8 à 10 leucocytes, quelques cellules épithéliales, des débris muqueux et des bactéries par champs. Dans le sang, on trouve les résultats suivants :

  - Glucose : 87 mg/ 100 ml
  - Bilirubine : 14 mg/ 100 ml
  - Calcium : 10,4 mg/ 100 ml
  - Phénylalanine : 1,1 mg/ 100 ml
  - Phosphatases alcalines : 4,7 unités Bodansky
  - L'électrophorèse du sérum montre un pic normal d'Ig M à 37 mg/100 ml

La chromatographie urinaire est normale, sans mise en évidence de phosphoryléthanolamine.

L'analyse chromosomique montre un caryotype normal.

RADIOLOGIE

On retrouve sur les radiographies effectuées chez cette enfant, des caractères semblables à ceux décrits dans les deux observations précédentes :

- Le crâne est agrandi et allongé. Le front est haut, plat avec un bombement occipital. On retrouve également l'hypoplasie des maxillaires.
- Dans ce cas, les corps vertèbraux des dernières vertèbres cervicales ne sont pas minéralisés. On note une cyphose cervicale et une légère scoliose dorso-lombaire.
- La cage thoracique est en forme de cloche mais plus modérément que dans les deux cas précédents. On ne compte que onze paires de côtes. Le manubrium sternal n'est pas minéralisé et les points d'ossification y sont absents. Les omoplates sont hypoplasiques. La silhouette cardiaque est élargie, la trachée est discrètement rétrécie.

Il existe un léger raccourcissement des membres supérieurs, une clinodactylie avec brachymésophalangie des cinquième doigts. Les métacarpiens sont trapus et les phalanges distales se terminent en houpe.

Les diaphyses fémorales sont angulées antérieurement dans leur partie proximale. Les tibias et les péronés sont hypoplasiques. Il existe une angulation antérieure des diaphyses tibiales. Les points d'ossification des genoux ne sont pas présents. Les pieds sont bots, varus équins. Les hanches ne sont luxées dans ce cas.

AUTOPSIE

L'encéphale est grand. Le nerf olfactif est absent. Les coupes pratiquées au niveau de l'arbre trachéo-bronchique montrent une légère hypoplasie des anneaux cartillagineux après coloration par le bleu de Toluidine. L'épiglotte est également mal formée et hypoplasique. Les reins sont gros : microscopiquement, on a noté la présence de nombreux kystes médullaires. Il existe une hématopoïèse extra-

médullaire modérée. Le tractus gastro-intestinal est normal à l'exception d'un diverticule de Meckel. On note encore des os porotiques et au niveau du cartilage, les cordons cellulaires sont plus courts et moins réguliers que normalement.

OBSERVATION n°18 - J. KUCERA - 1972

Outre les deux cas rapportés par P. MAROTEAUX, un troisième cas nous a été confié concernant un enfant mort peu après la naissance . Il pesait 3350 g et mesurait 41 cm. La mère primipare, âgée de 19 ans s'était mariée trois mois avant le terme et travaillait dans une usine de chaussures, dans le département où sont collées et teintes les chaussures. On sait que les tissus mésenchymateux sont spécialement sensibles à des facteurs exogènes et notamment à certains solvants des graisses.

Il n'existait pas de fossette cutanée.

OBSERVATION n°19 - B.J. CREMIN - 1973

Nous avons récemment observé une fille d'origine asiatique, présentant les caractères du nanisme campomélique, en particulier :

- Une angulation antéro-interne accentuée des fémurs et des tibias,
- Des pieds bots,
- Des anomalies semblables mais moins marquées des os longs des bras,
- Un faciès aplati avec des oreilles implantées bas,
- Contrairement aux autres cas publiés, elle n'avait pas de division palatine.

L'enfant a présenté une détresse respiratoire dès sa naissance et elle est décédée dix jours plus tard.

Le père et la mère de l'enfant sont âgés respectivement de 20 ans et 18 ans et sont cousins au second degré. Ils n'ont pas d'autre enfant et on ne connaît pas dans la famille d'autres enfants

atteints de ce syndrome.

Durant sa gestation, la mère était en bonne santé, elle n'a pas pris de médicaments et, autant qu'il soit possible de l'affirmer, n'a pas été exposée à d'éventuels agents mutagènes.

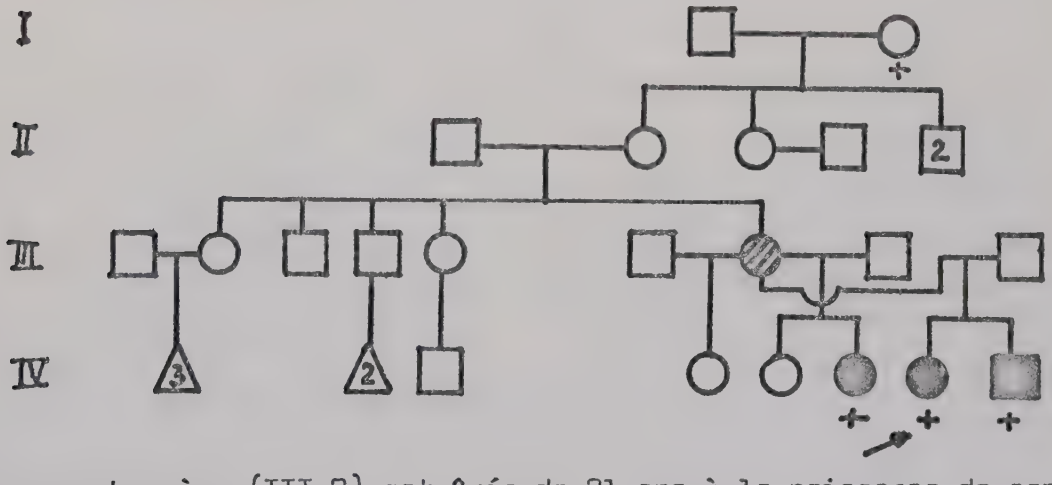
La consanguinité des parents permet de considérer la nanisme campomélique comme une entité génétique de transmission autosomique.

OBSERVATIONS n°20 - 21 - 22 - T.F. THURMON - 1973

Nous rapportons trois cas de nanisme campomélique au sein d'une famille. Les trois enfants ont la même mère ; deux des enfants ont même père, le troisème, dont le père est différent a une expressivité peut être moindre de la maladie.

La survenue de ces cas familiaux permet de croire à la théorie génétique : chaque enfant présente les anomalies typiques du syndrome et l'évolution inexorable est telle que l'ont décrite HOEFNAGEL et ses collaborateurs.

1) ANTECEDENTS FAMILIAUX :



La mère (III-7) est âgée de 21 ans à la naissance de son premier enfant (IV-9). Elle mesure 1,65 m et paraît normale à l'examen clinique, à l'exception d'une légère courbure des tibias sur lesquels on note une petite proéminence osseuse à leur partie antéro-interne et supérieure, séparée et distincte du tendon quadricipital.

Pas de fossette cutanée en regard.

Radiologiquement, il n'y a pas de courbures des autres os longs. Aucune anomalie tibiale n'a été retrouvée chez les frères et soeurs de notre patiente. Son père n'a pas été examiné.

Les pères des enfants atteints ne présentaient pas d'anomalies : celui du cas 1 (IV-9) avait 25 ans lors de la naissance de l'enfant. Celui du cas 2 (IV-10) avait 27 ans. Cette famille provient d'une communauté noire semi-urbaine de la Louisiane du Sud. Cette communauté se composait d'un petit nombre d'esclaves affranchis qui atteint maintenant près de 8000 personnes, peu de migrations autres que centrifuges l'ont affectée. Ainsi, bien que nous n'ayons pas de documents détaillés, il est probable que le degré de consanguinité y soit élevé. Toutefois, on n'a pas établi de consanguinité dans la fratrie durant les deux dernières générations. Des enquêtes effectuées auprès des praticiens du secteur n'ont révélé aucun cas semblable de nanisme campomélique. Il en est de même dans les archives de l'Hôpital le plus important de cette même région au cours des dernières années.

2) CAS 1 (IV-9) :

Né par le siège le 12 septembre 1967 après une grossesse menée à terme, non compliquée. Le poids est de 2809 g, le périmètre crânien de 37 cm pour une taille de 38 cm. On note un tirage à la naissance, sans doute lié à la laryngomalacie qui fait hospitaliser l'enfant. A un mois l'enfant est hospitalisé de nouveau pour pneumonie de déglutition. Le décès survient à sept mois par inhalation au cours de l'alimentation.

L'autopsie n'a pas été pratiquée.

3) CAS 2 (IV-10) :

Né le 19 octobre 1969, à terme. Pas de complications pendant la gestation. Le poids de naissance est de 2936 g, les autres mensurations n'ont pas été relevées. Dès la

naissance, on remarque un tirage et un opisthotonos. L'enfant s'étouffe pendant l'alimentation, ce qui oblige de le maintenir debout durant ce temps. A trois semaines, elle est hospitalisée pour une pneumonie de déglutition. Son poids est alors de 2690 g pour une taille de 38,5 cm et un périmètre crânien de 37 cm.

Le décès survient brutalement à l'âge de trois mois au cours de l'alimentation. A l'autopsie, les cartilages laryngo-trachéaux sont mous. Il existe une pneumonie de déglutition, une angulation des fémurs, tibias et péronés. L'étude microscopique du cartilage n'a pas été faite.

4) CAS 3 (IV-11) :

Né à terme le 2 novembre 1971 après une grossesse normale.

A la naissance, le poids est de 3270 g, la taille de 38,5cm et le périmètre crânien de 36 cm. Une respiration stertoreuse et des troubles de la déglutition sont observés pendant toute la période néonatale. Une gastrostomie paraît bénéfique mais ne supprime pas complètement les régurgitations et inhalations de liquide gastrique. Ces troubles entrainent une hospitalisation à quatre mois puis à sept mois, âge auquel survient le décès. La taille est alors de 52 cm.

A l'autopsie, on fait les mêmes constatations que dans le cas 2. Les études microscopiques des os (Dr A. KITIYAKARA) montrent une anomalie de l'ossification enchondrale liée à un défaut de maturation des cellules cartilagineuses. Les cordons cellulaires sont très raccourcis. De nombreuses cellules cartilagineuses n'atteignent pas une maturation complète avant la vascularisation. Beaucoup ne subissent pas de nécrose mais persistent dans les trabécules. Il y a une disparition de la formation trabéculaire normale. Des coupes de la portion angulée du fémur montrent l'aspect d'un cal.

OBSERVATION n°23 - R.D. SMICKEL - 1973

Elle concerne une fille, née à terme. L'accouchement et la délivrance ont été normaux.

La mère est âgée de 23 ans, le père de 27 ans. La mère a eu un enfant normal et a présenté une fausse-couche après trois mois de gestation.

Au cours de cette grossesse, il n'y a eu ni maladie, ni prise de drogues.

A la naissance, l'enfant pèse 3060 g. Une tête agrandie, des tibias angulés, une petite face sont notés à la naissance. L'enfant n'est pas nourrie mais quitte l'hôpital à 10 jours. Des difficultés d'alimentation et des épisodes de cyanose nécessitent l'hospitalisation au 15 ème jour au C.S. MOTT CHILDREN'S HOSPITAL.

A deux mois on note :

- Taille : 45 cm
- Poids : 2760 g
- Périmètre crânien : 44 cm
- Pouls: 166
- Température : inférieure à 96°F (à la sortie de l'incubateur)

Cette enfant, gravement émaciée, ne pleure pas, ne réagit pas à la douleur, reste grise même sous oxygène à forte concentration.

La figure est extrêmement plate et il y a une micrognathie. La fontanelle bombe et les sutures sont séparées. Le palais est normal. Les oreilles renferment peu de cartilage. La cage thoracique est extrêmement étroite et les respirations sont bruyantes. Le foie est palpé à 2 cm sous le rebord costal droit. L'un des aspects les plus frappants de l'examen physique est l'absence de masses musculaires palpables au niveau des bras.

Un équino-varus s'ajoute à l'angulation tibiale. Il n'y a pas de fossette cutanée.

BIOLOGIE

Les électrolytes sériques, calcium, phosphore, phosphatases

alcalines, acide urique, créatino-phosphokinase sont normaux. Les cultures virales sont normales. Pas de taux anormaux d'acides aminés urinaires, ni de mucopolysaccharides. L'analyse chromosomique montre 46/XX.

RADIOLOGIE

La voûte crânienne est grande avec un aplatissement de la selle. Les orbites sont peu profondes. Il y avait une dépression "antegonial" de la mâchoire.

Anomalies multiples de la colonne cervicale comportant une fusion de C2-C3, un corps anormalement petit de C4 et une absence de corps vertébral de la première vertèbre.

Sur le cliché de profil, la trachée cervico-thoracique apparaît rétrécie avec hyperclarté pulmonaire et courbure légère du sternum.

Mais les anomalies sont essentiellement squelettiques : le bassin a un aspect étrange avec de petites ailes iliaques, le détroit inférieur est très élargi. La distance inter-ischiatique est considérablement augmentée. Il y a une légère courbure des fémurs et une angulation marquée des tibias, une hypoplasie des péronés, un épaississement de la corticale de l'os du côté concave des os longs. Il existe de petites épiphyses fémorales inférieures, pas d'épiphyses tibiales, une maturation relativement normale des dents, une déformation en adduction des métatarses, des phalanges proximales et des gros orteils déformés, des omoplates hypoplasiques, une courbure humérale et une dislocation radio-cubitale.

Il n'y a pratiquement pas de graisse sous-cutanée.

Pendant son hospitalisation, elle ne prend pas plus d'une livre ou deux, malgré l'alimentation par sonde. Elle a de fréquentes périodes apnéiques et ne parvient pas à reprendre du poids. Le mois suivant, elle meurt au cours d'une apnée, à l'âge de 4 mois.

AUTOPSIE

Les fémurs sont immobilisés du fait d'une articulation peu

profonde. Le genou gauche est entouré d'un tissu fibreux dense qui le fixe et le déforme.

Le cerveau pèse 700 g (la normale est de 540 g). Les circonvolutions sont nombreuses et la substance blanche est diminuée. Les ventricules sont dilatés. L'aqueduc de Sylvius et le 4ème ventricule ont un toit membraneux. La tête du noyau caudé et le thalamus sont augmentés de volume et font saillie dans les ventricules dilatés. Les pédoncules cérébraux sont écartés, les bulbes olfactifs sont absents. Il y a des dépôts d'hémosidérine sur les méninges. L'atlas est absent. Les vertèbres cervicales supérieures sont incomplètes en arrière de sorte qu'un doigt passé par le trou occipital fait saillie sous la peau, à la face postérieure du cou.

Microscopiquement, le cortex cérébral a des colonnes de neurones avec un réseau de fibres nerveuses très développées entre elles. Le thalamus et le noyau caudé sont tellement déformés qu'on ne peut reconnaître leur structure histologiquement. Le cervelet, la protubérance, le bulbe et la moelle apparaissent normaux.

Les poumons sont congestifs et présentent de petits foyers d'atélectasie. On reconnaît de petits ilôts de cartilage péribronchiques. Les anneaux cartilagineux de la trachée sont incomplets. Les cartilages des côtes et du larynx sont normaux mais les anneaux de la trachée deviennent de moins en moins matures à mesure qu'on s'éloigne de son origine. Il y a un canal artériel. Les muscles squelettiques contiennent des foyers d'atrophie.

OBSERVATION n°24 - F. PEUZIN - 1974

Mélanie H..., de sexe féminin, naît le 21 janvier 1973 à Maternité de LESQUIN, après 7 mois et demi de gestation. Elle est mort-née.

La mère (primipare-primigeste), âgée de 26 ans et le père de même âge, n'ont pas d'antécédents notables, tant personnels que familiaux et ne sont pas consanguins.

Le premier trimestre de la gestation a été marqué par la

survenue d'une syncope et de céphalées, et la prise de JUVEPIRINE et de RINUREL, en raison d'un coryza. Les deux derniers mois, la mère grossit de 9 kg et présente, 15 jours avant l'accouchement, une hémorragie utérine traitée par ALGOBUSCOPAN.

En fin de grossesse, la hauteur utérine atteint 34 cm. Lors de l'accouchement, le diagnostic d'hydramnios est confirmé (3l. de liquide amniotique environ). On ne relève aucune tentative d'avortement, ni d'exposition particulière à des agents toxiques.

A la naissance, l'enfant pèse 2300 g, mesure 39 cm. Son périmètre crânien est de 32 cm et son périmètre thoracique de 27 cm. Il est donc possible de parler de retard de croissance intra-utérin, portant surtout sur la taille, ce qui n'est pas étonnant lorsqu'on examine les membres inférieurs.

L'aspect de l'enfant est très particulier :

- Visage aplati, micrognathisme, front haut et plat, nez aplati, occiput proéminent, hypertélorisme sans épicanthus et avec obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, oreilles implantées bas mais sans hypoplasie des cartilages. On note une division palatine, le cou est large et court avec un ptérigium collibilatéral. Le thorax est rétréci en forme de cône. Au niveau des membres supérieurs, on remarque un raccourcissement et une légère courbure des avant-bras à concavité interne ainsi qu'une luxation externe des poignets, les mains étant courtes et larges. Les membres inférieurs sont notablement raccourcis et présentent une angulation antérieure des fémurs au niveau du tiers moyen de l'os, ainsi qu'une angulation antérieure des tibias à l'union des tiers moyen et inférieur, avec une fossette cutanée au sommet de l'incurvation. Les pieds sont bots, en varus équin.

Les radiographies confirment le micrognathisme, l'aplatissement de la face et montrent un thorax rétréci avec des côtes grêles, au nombre de 11 paires et des omoplates très hypoplasiques. La cavité thoracique est uniformément opaque, sans contours viscéraux décelables.

Au niveau du rachis, les malformations intéressent la colonne cervico-dorsale à savoir une hyperlordose cervicale haute, une fu-

sion des corps vertébraux de C1 et C2, une hypoplasie importante des corps vertébraux de C6 et C7, et un aspect cunéiforme du corps de D1, ainsi qu'une scoliose cervico-dorsale. Les apophyses transverses des 3ème et 4ème vertèbres lombaires sont absentes d'un côté. Au niveau des membres supérieurs, on retrouve une courbure légère des radius et une dislocation des poignets avec luxation externe.

Le bassin est hypoplasique avec des ailes iliaques peu développées, des toits des cotyles très obliques, une absence de point d'ossification pubien d'un côté et des ischions très écartés.

L'angulation antérieure des fémurs et des tibias, très apparente, s'accompagne d'une densification de la corticale osseuse dans la concavité de l'angulation et de bandes claires qui partent du sommet de l'incurvation et se prolongent de chaque côté de celle-ci, tout en s'estompant vers les diaphyses. Il n'y a pas de points d'ossification fémoraux inférieurs et tibiaux supérieurs. On remarque l'extrême brièveté des péronés, les pieds bots varus équins. Il n'y a pas de points d'ossification astragaliens.

Aucun examen de laboratoire n'a pu être pratiqué, ni l'étude du caryotype.

L'examen anatomo-pathologique montre :

- Un oesophage normal,
- La trachée apparaît de très petit diamètre et son calibre est égal à celui des deux troncs souches. La lobulation pulmonaire est normale, mais il existe des pétéchies sous la plèvre médiastine.
- Le poumon droit pèse : 10 g, le poumon gauche : 8 g. Dans les deux poumons existent des lésions discrètes d'emphysème interstitiel, sans altération des parois alvéolaires. Quelques cellules cornées, provenant de l'inhalation du liquide amniotique, sont retrouvées dans les lumières alvéolaires des lobes inférieurs Sur les coupes transversales de la trachée et des deux troncs souches, on remarque que leur calibre est identique, sans autre modification, en particulier pas de dystrophie des anneaux cartilagineux. Le diamètre trachéal est de 3 mm.

- Le coeur pèse : 8,5 g. Sa dissection ne montre pas de communication inter-ventriculaire, mais une persistance du trou de Botal mesurant 2 mm de diamètre. La présence d'un canal artériel n'a pas été vérifiée.

- Les prélèvements effectués au niveau du parenchyme cérébral, ne montrent pas d'anomalies.

- Le foie pèse : 55 g. Pas d'altérations décelables.

- Le rein gauche ne présente pas de modifications des glomérules, ni des tubes contournés. La région médullaire est normale.

- Les prélèvements, effectués au niveau de côte gauche, montrent un tissu osseux très dense avec des lamelles entièrement calcifiées, riches en ostéocytes et entourées d'une bordure ostéoblastique normale. La moelle est très cellulaire renfermant des éléments normaux de la lignée hématopoïétique.

- Au niveau du tibia gauche, le prélèvement a porté sur la zone d'ossification enchondrale. On note un important tissu cartilagineux, renfermant des chondrocytes normaux. Cependant, au contact de la zone d'ossification, des lamelles osseuses apparaissent presque immédiatement calcifiées. Elles sont grêles, de petite taille, renferment quelques ostéocytes et sont entourées d'une bordure ostéoblastique importante. Leur disposition est irrégulière. Le contenu médullaire est normal.

D'autres cas ont été rapportés par différents auteurs mais n'ont pas été publiés jusqu'alors :

1) L.O. LANGER : Communication écrite le 12 AVRIL 1970 à F.A. LEE.

2) F.N. SILVERMAN : Communication écrite le 29 JANVIER 1970 à F.A. LEE.

La radiographie de son malade est probablement celle présentée à la Table Ronde tenue à la Société Européenne de Radiologie Pédiatrique à Varsovie, le 23 MAI 1969, et reproduite ultérieurement dans les Annales de Radiologie.

Cette radiographie est absolument superposable aux autres cas de campomélie; on remarque en effet une courbure nette des tibias et, à un degré moindre, des fémurs, une hypoplasie des péronés, du bassin et des omoplates. Le crâne est volumineux et contraste avec un massif facial peu développé.

3) BIAGGIO : Communication d'un dossier de deux cas familiaux au Dr P. MAROTEAUX en 1973.

4) J. TAVERNIER : Communication d'un cliché au Pr J.P. MABILLE en 1973 concernant un cas qui sera publié par le Pr C. MARTIN dans la revue "Médecine Infantile".

Ce cliché montre un raccourcissement des membres inférieurs, surtout des jambes une incurvation typique des tibias et des péronés, une courbure à convexité antéro-externe des fémurs, une luxation bilatérale des hanches. Les ailes iliaques et les omoplates sont hypoplasiques. Il n'y a pas d'atteinte des os longs des membres supérieurs.

° -°°°- °

2e PARTIE

ETUDE
ANATOMO-CLINIQUE
DU SYNDROME CAMPOMELIQUE

CHAPITRE 1

ETUDE CLINIQUE

La lecture des différentes observations publiées, montre chez la plupart d'entre elles, des aspects cliniques bien définis que nous nous proposons maintenant de présenter de manière synthétique.

I - LES ANTECEDENTS FAMILIAUX

a) Les parents :

L'âge moyen des mères est de 23 ans (les extrêmes étant de 15 et 39 ans), celui des pères est de 26 ans (avec les extrêmes suivants : 17 et 42 ans). Leur âge ne diffère donc pas de celui de la population normale. Aucune tare n'est signalée parmi eux. Toutefois, dans l'observation de THURMON (20-21-22), la mère des enfants atteints présentait une légère courbure des tibias avec une petite proéminence osseuse à leur partie antéro-interne, sans fossette cutanée en regard.

A l'exception d'une observation (19), aucune consanguinité n'est signalée.

b) Les frères et soeurs :

Ils ont habituellement normaux (7 observations rassemblant 17 enfants).

Ces données seront reprises et developpées lors de la discussion génétique.

II - LA GROSSESSE

Huit observations rapportent la survenue d'un hydramnios, parfois découvert au moment de l'accouchement, mais le plus souvent constitué durant les dernières semaines de la gestation. La fréquence de l'hydramnios est probablement sous-estimée en raison du manque de détails concernant l'histoire de la grossesse dans certaines observations.

La physiopathologie de l'hydramnios reste inconnue : aucune observation ne mentionne d'anomalie du tractus digestif. Par ailleurs, l'examen du cordon ombilical de notre cas a montré la présence des trois vaisseaux habituels avec une fibrose importante de la gelée de WHARTON. Cette fibrose serait assez fréquente en dehors de toute malformation. Enfin, il resterait à envisager un trouble de l'excrétion urinaire : en raison du décès précoce de ces enfants, les examens complémentaires sont peu pratiqués. Il faut signaler, toutefois, que plusieurs protocoles d'autopsie mentionnent une hydronéphrose.

Il est également intéressant de constater qu'un hydramnios accompagne volontiers le développement d'autres affections malformatives : il en est ainsi du nanisme thanatophore.

III - L'ACCOUCHEMENT

Il a lieu au terme prévu dans la plupart des observations. Deux exceptions cependant : deux accouchements prématurés à 7 mois et demi (notre cas + cas 1 de P.MAROTEAUX) et un terme dépassé de deux semaines (14). Le travail s'effectue normalement dans la majorité des cas. La macrocéphalie habituelle du foetus et son insuffisance staturo-pondérale ne semblent pas avoir de conséquence sur la présentation. Néanmoins on note une présentation du front (2) pour laquelle un forceps fut pratiqué, et deux présentations du siège, (Cas 2 de THURMON, cas 1 de LEE) dans ce dernier cas, une radiopelvimètrie avait mis en évidence une diminution du diamètre transverse chez la mère et une macrocéphalie.

IV - LES ASPECTS CLINIQUES

L'attention est attirée dès la naissance par l'aspect malformatif évident de l'enfant. Le nanisme, l'angulation nette des membres inférieurs, le faciès particulier en sont les traits essentiels La survenue de troubles respiratoires importants dès les premiers instants de la vie exige généralement une réanimation intensive et une surveillance continue.

a) La taille :

L'insuffisance staturale est évidente par rapport à l'âge gestationnel. La moyenne est de 41 cm, les extrêmes étant les suivants : 35 cm (pour 35 semaines de gestation) et 49 cm. La taille se situe donc au-dessous du 5ème percentile.

L'insuffisance de développement statural intéresse essentiellement les membres inférieurs, dont l'incurvation accentue encore le raccourcissement.

b) Le poids :

Le poids moyen est de 2822 g,avec des extrêmes de 1850 g et 4025 g, donc inférieur à la normale par rapport à l'âge gestationnel. Cependant, cette hypotrophie est modérée compte tenu de la taille moyenne de ces enfants.

L'insuffisance de développement intra-utérin est donc dissocié et porte essentiellement sur la taille.

c) Le crâne :

Il est toujours agrandi. Cet agrandissement se fait surtout au dépend du diamètre transversal, mais une dolichocéphalie n'est pas rare.

Le périmètre crânien moyen est de 37,5 cm avec les extrêmes de 36 et 40 cm.

Habituellement, le front est haut et plat et il s'y associe

une proéminence occipitale.

Les fontanelles et les sutures sont larges. Dans notre observation les fontanelles sont bombées alors qu'elles sont d'ordinaire normo-tendues.

d) La face :

Elle est plate, hypoplasique. Une ensellure nasale accentue l'hypertélorisme. Les fentes palpébrales sont obliques, plutôt anti-mongoloïdes. Un épicanthus est présent dans les cas 10 et 14. Les oreilles sont implantées bas : le noyau cartilagineux y est souvent peu développé par rapport à l'âge gestationnel. La bouche est petite. Il existe un micro-rétrognathisme.

L'examen de la cavité buccale met fréquemment en évidence, une division vélo-palatine. L'observation 12 ne rapporte qu'une voûte palatine profonde, mais non divisée. Dans quatre observations, y compris la nôtre, la voûte est normale.

e) Les membres :

Les membres inférieurs sont le siège d'une angulation caractéristique, bilatérale et symétrique. Elle se situe à la partie moyenne des tibias, son sommet est antérieur et présente une fossette cutanée nettement individualisée, adhérente aux plans profonds. Les cuisses sont en abduction.

Les pieds sont bots varus équins.

Les membres supérieurs sont généralement de taille normale. Cependant certaines anomalies ont été décrites à leur niveau. F. LEE note dans ses trois observations, une grande hypotonie de ceux-ci avec suspicion de luxation des poignets et des coudes. P. MAROTEAUX relève des caractères analogues dans son 6ème cas. Une courbure à convexité externe a été signalée au niveau du bras gauche (observation 14).

Les mains sont larges avec des doigts courts et trapus. Il existe parfois un pli palmaire transverse unilatéral (notre cas et les observations 15 et 17).

f) Le thorax :

Il apparaît anormalement long par rapport aux membres inférieurs.

Le cou est court et épais, parfois élargi en ptérigium (Observations 7 et 24).

La cage thoracique est étroite. Une légère scoliose n'est pas rare.

g) L'abdomen :

On ne note pas d'hépato-splénomégalie.

Deux observations (10 et 14) mentionnent des anomalies des organes génitaux externes respectivement :

- un scrotum bifide et une verge coudée par une bande fibreuse,
- un scrotum vulviforme avec pénis hypospade.

V - EVOLUTION

Elle est très sévère, puisqu'à l'exception d'un cas (10), tous les enfants sont morts en période néo-natale ou au cours des premières semaines de la vie. Les accidents respiratoires sont la cause essentielle du décès. Ils semblent être favorisés par l'étroitesse du thorax, parfois aussi par celle du larynx ou de la trachée.

La détresse respiratoire est habituelle et se manifeste dès la naissance. Elle s'accompagne de tirage sterno-costal, de cyanose et d'épisodes apnéiques. Dans ses trois observations, F.A. LEE met en évidence une hypotonie globale à l'examen neurologique, avec absence de réflexes archaïques. Malgré les techniques de réanimation employées parfois, les troubles respiratoires persistent et sont agravés par la division palatine responsable d'étouffements lors de l'alimentation et d'apnées. La répétition de ses épisodes d'inhalation bronchique favorise la surinfection broncho-pulmonaire, cause secondaire du décès.

L'étude des différentes observations montre sur 23 cas :

- 20 ont présenté une détresse respiratoire. Les observations 2 et 4 ne donnent pas de précisions à ce sujet.
- 14 enfants sont décédés avant le 15ème jour (3 sont mort-nés).
- 9 enfants ont eu une survie plus importante, la durée de vie maximum étant de 7 mois (cas 1 et 3 de T.F. THURMON). Dans ces derniers cas, le décès est survenu au cours d'une pneumopathie.

On peut donc évaluer l'âge moyen de survie à 30 jours environ, en remarquant, toutefois, que plus de la moitié des cas sont décédés avant le 15ème jour.

Les aspects cliniques évolutifs du syndrome campomélique peuvent être envisagés à travers le seul survivant de notre série (observation 10). Cet enfant a présenté dès la naissance des troubles respiratoires et, à plusieurs reprises, des pneumonies par inhalation alimentaire sont survenues. Sa croissance a été très lente. A l'âge de 6 ans, il mesure 80 cm. A l'examen, on retrouve une dolichocéphalie, une face aplatie. Les dents sont implantées anarchiquement sur le maxillaire inférieur. La division palatine a été corrigée chirurgicalement à 18 mois.

La cyphose dorsale s'est accentuée. Les membres inférieurs sont courts et on retrouve l'angulation antérieure des jambes. Un allongement du tendon d'Achille a été fait à l'âge de 2 ans. Les pieds sont larges et courts avec un métatarsus varus. La rotule est petite et luxable en dehors. Les hanches sont fixées en adduction à 20°.

La longueur des membres supérieurs n'est pas modifiée. Les doigts sont courts, surtout dans leur partie distale et hyperextensible.

Le développement mental est très retardé. Il existe une hypoacousie bilatérale.

° ° ° °

C H A P I T R E II

ETUDE RADIOLOGIQUE

I - LES CIRCONSTANCES D'EXAMEN

Elles ont été variables, nous venons de le voir dans les observations publiées. Tantôt, et c'est le cas le plus fréquent, l'examen a porté sur un enfant malformé présentant une détresse respiratoire ; tantôt, comme dans notre observation, l'examen a été pratiqué à titre systématique sur un enfant mort-né ou décédé après quelques mouvements respiratoires.

Nous insistons sur la nécessité de la radiographie systématique de tous les enfants mort-nés ou décédés peu de temps après la naissance, qu'ils présentent ou non une malformation apparente. Son intérêt est en effet double :

- Sur le plan scientifique, les clichés radiographiques permettent de reconnaître les malformations osseuses. Ces examens ont ainsi contribué ces dernières années, mieux que l'autopsie de routine, à mieux connaître les dysplasies rares et à isoler de nouvelles entités.
- Sur le plan pratique, cette amélioration des connaissances contribue à donner à la famille un conseil génétique valable.

J. RYAN et K. KOZLOWSKI, dans un article récent, donnent le résultat de cent neuf radiographies systématiques d'enfants mort-nés. Dix neuf présentaient des anomalies squelettiques :

- Cinq avaient des anomalies mineures intéressant surtout les mains,
- Sept présentaient une dysplasie osseuse :

  . dysplasie chondro-ectodermique d'ELLIS Van CREVELD ... 1 cas

  . dysplasie métaphysaire ..... 1 cas

  . maladie des épiphyses ponctuées ..... 1 cas

  . nanisme thanatophore ..... 1 cas

  . dysplasies non identifiées (ou inconnues) ..... 3 cas

- En outre, neuf de ces enfants avaient des anomalies du crâne :

  . six anencéphalies,

  . deux hydrocéphalies,

  . une iniencéphalie.

Cette étude montre bien la fréquence avec laquelle s'observent les ostéo-chondrodystrophies chez les enfants mort-nés ou décédés peu de temps après la naissance. Pour K.KOZLOWSKI, elles seraient surtout fréquentes chez les prématurés.

II - LES TECHNIQUES D'EXAMEN

Il est indispensable de radiographier sur la même plaque (cassette de 36 x 43 cm) la totalité de l'enfant. Une seule incidence suffit le plus souvent. Toutefois, dès qu'une anomalie est trouvée ou simplement suspectée, il convient de faire un profil pour étudier dans les deux plans de l'espace le squelette médian, c'est-à-dire le crâne et le rachis. Des clichés localisés avec écrans fins, ou mieux, films sans écrans, permettent d'obtenir des documents d'excellente qualité des divers segments du sujet examiné.

Nous avons vu dans notre observation combien nous regrettions de ne disposer que d'une seule incidence.

Dans plusieurs observations (2-3-16), le diagnostic put

être fait sur des clichés pré-nataux de contenu utérin. Cet examen avait été demandé pour hydramnios et suspicion d'une présentation du siège.

III - LES RESULTATS

Les anomalies les plus frappantes sont trouvées aux membres inférieurs puisqu'elles confèrent le nom à la maladie. Mais elles atteignent également l'ensemble du squelette, en particulier le rachis et le pelvis, plus discrètement le crâne et les membres supérieurs. On peut établir la fréquence des anomalies rencontrées dans le tableau ci-joint.(d'après 25 observations)

a) Les membres inférieurs :

Leur raccourcissement et leur déformation sont constants. L'atteinte des os longs est bilatérale et symétrique.

L'incurvation des fémurs siège légèrement au-dessus de la partie moyenne de l'os.

Le sommet de l'angulation est antéro-externe.

Aux tibias, l'angulation est située à l'union des tiers moyens et inférieurs de la diaphyse. Sa convexité est antérieure. La corticale de l'os amincie au sommet de l'angulation est au contraire épaissie dans la concavité de celle-ci. Des travées irradiant du sommet de l'angulation sont fréquemment décrites. P. MAROTEAUX signale l'existence de bandes claires métaphysaires.

Les péronés sont hypoplasiques et raccourcis aux dépens de leurs extrêmités. Le sommet de leur angulation siège un peu au-dessus de celui de l'angulation tibiale.

L'équinisme des pieds est confirmé sur les clichés.

Le développement des points d'ossification est généralement retardé par rapport à l'âge gestationnel, en particulier les points de BECLARD et de TODT qui sont le plus souvent absents.

b) Le pelvis :

Le bassin est étroit en raison d'une agénésie des ailerons

FREQUENCE DES ANOMALIES RADIOLOGIQUES

SIGNES RADIOLOGIQUES	POSITIFS	NEGATIFS	NON PRECISES
Agrandissement du crâne	10	1	14
Hypoplasie du maxillaire inférieur	11	0	14
Côtes grêles anormales Etroitesse cage thoracique	12	0	13
Hypoplasie des omoplates	13	0	12
Hypoplasie du bassin	12	0	13
Luxation des hanches	9	2	14
Scoliose	6	2	17
Platyspondylie	11	1	13
Hypoplasie des vertèbres cervicales	7	0	18
Courbure ou raccourcisement des membres supérieurs	12	2	11
Anomalie des mains	7	1	17
Incurvation des fémurs	21	0	4
Incurvation des tibias	21	0	4
Hypoplasie des péronés	17	0	8
Retard d'apparition des points d'ossification	10	1	14
Pieds bots	7	0	18

sacrés et d'un rétrécissement des ailes iliaques ainsi que l'ont démontré BAIN et BARRETT.

Les têtes fémorales sont habituellement luxées (observation personnelle et numéros 4,7,10,11,12,14,15,16). Les toits du cotyle sont obliques.

c) Le rachis :

Les clichés montrent des aspects inhabituels de dysmaturité localisée et de dysplasie. Les corps vertébraux sont souvent un peu irréguliers, volontiers aplatis. Une légère ébauche cunéiforme antérieure est parfois notée au niveau de la charnière dorso-lombaire (observations 7,12,24). Dans la région dorsale, une scoliose n'est pas rare (6,10,14,16,17,24).

La colonne cervicale basse présente fréquemment des anomalies telle qu'une hypoplasie des dernières vertèbres responsable d'une cyphose accentuée de la région cervicale basse (2,12,15,16, 17,24). A ce niveau,les pédicules ne sont pas ossifiés dans leur ensemble (4,6,17,15,16).

d) Le thorax :

La cage thoracique est étroite à sa partie supérieure essentiellement, prenant ainsi la forme d'une cloche. Les côtes sont grêles avec parfois un aspect ondulé selon P. MAROTEAUX. Par ailleurs, F.A. LEE remarque dans ces trois observations l'absence des points d'ossification du sternum et ne compte que 11 paires de côtes. Cette dernière anomalie est également mentionnée dans l'observation 24.

Les omoplates sont hypoplasiques, leur portion inférieure étant absente. (notre cas et 4,6,7,10,13,15,16,17,19,24). Dans le cas 12, elles sont totalement absentes.

Les clavicules sont habituellement normales. Elles apparaissent petites dans les cas 6 et 15.

Il est intéressant de noter que l'étroitesse de la trachée a été signalée d'après plusieurs clichés, notamment sur les incidences de profil (15,16,17,19,24). La silhouette cardiaque était

élargie dans les cas 15 et 17.

e) Les membres supérieurs :

Les déformations sont moindres. Une incurvation de l'humérus est parfois signalée (3,10,15,19), le plus souvent elle est discrète ou encore unilatérale (14).

Plus rarement, on rencontre une courbure des radius et cubitus (3,15,24). Toutefois leur raccourcissement semble plus fréquent (6,13,15,16,17).

Des anomalies articulaires ont été décrites : dans son premier cas, P. MAROTEAUX signale un écart excessif entre radius et cubitus, F. LEE suspecte une luxation de la tête radiale dans sa seconde observation, enfin une dislocation externe des poignets est retrouvée dans l'observation 24.

Au niveau des mains, il peut exister une hypoplasie de plusieurs phalanges (6,13). F. LEE a pu constater dans ses trois cas une clinodactylie avec brachymésophalangie des 5ème doigts, les métacarpiens étaient trapus et les phalanges distales se terminaient en houpe.

f) Le crâne :

Il est élargi transversalement. Sa forme est variable : très souvent il existe une dolichocéphalie, parfois asymétrique (7). L'ossification de la voûte est normale. Le massif facial est insuffisamment développé et le maxillaire inférieur est hypoplasique.

Cet examen radiologique montre, en outre, l'absence de fractures.

IV - EVOLUTION RADIOLOGIQUE

Dans le seul cas qui a survécu, les lésions osseuses se modifient de façon importante.

Dans la description donnée par P. MAROTEAUX, les incurvations

des os des membres inférieurs tendent à disparaître mais, outre l'hypoplasie des péronés, il faut insister sur les altérations des têtes fémorales sans doute secondaires à leur luxation.

Par ailleurs, les mains sont très anormales : pseudo-épiphyse du 2ème métacarpien, légère angulation du cartilage de croissance des premières phalanges qui ébauche la disposition en cône, retard d'apparition des points épiphysaires des autres phalanges, brièveté des phalanges moyennes du 2ème et du 5ème doigts dont le cartilage a la disposition en cône. De plus, les os du tarse sont disposés anarchiquement.

Les omoplates demeurent hypoplasiques tandis que la scoliose s'accentue.

Ainsi, il ressort de cette étude radiologique, que le diagnostic de campomélie apparaît facile à établir sur les clichés. Toutes les observations de la littérature qui comportent une reproduction des documents présentent le même aspect et leur similitude est frappante.

L'ensemble des signes radiologiques permet de rattacher à la campomélie certaines observations parues en 1971 et à l'inverse, nous le verrons ultérieurement, de mettre en doute le diagnostic de certaines observations rapportées sous cette étiquette ces dernières années. Il reste bien quelques observations troublantes, car incomplètes ou asymétriques. Elles soulèvent le problème de formes mineures dont le diagnostic est incertain ou actuellement impossible.

° -°°- °

C H A P I T R E III

ETUDE ANATOMIQUE

Les incurvations caractéristiques des membres inférieurs, leur aspect radiologique, ont conduit dans la majorité des cas à pratiquer une autopsie de ces enfants malformés. Cette étude a permis de découvrir des anomalies viscérales associées aux déformations osseuses, essentiellement rénales et cardio-pulmonaires.

L'examen des os longs a confirmé les données radiologiques mais surtout leur étude histologique, bien qu'elle soit encore très mal connue, permet de suspecter l'origine du trouble primitif responsable des déformations observées.

I - ETUDE ANATOMIQUE DES VISCERES

a) Appareil pleuro-pulmonaire :

Dans la majorité de nos cas, l'étude anatomique des poumons confirme la cause du décès soit par asphyxie, soit par pneumonie. Macroscopiquement, ils sont congestifs présentant de nombreuses zones atélectasiques (notre cas, 12,14) ou encore ils sont complètement atélectasiés (3,4). Un épanchement pleural a été signalé (4).

L'examen microscopique met en évidence la maturité du parenchyme pulmonaire (4,24). L'arbre trachéo-bronchique apparaît étroit (15,16,17,24) et les coupes à ce niveau ont parfois montré

une hypoplasie des cartilages (11,15,16,17,23).

Deux cas présentaient une hypoplasie de l'épiglotte (16,17) et une étroitesse du carrefour oro-pharyngé en raison de formations musculaires latérales unissant la base de la langue au voile du palais a été remarquée dans l'observation 14.

b) Appareil cardio-vasculaire :

Les malformations sont peu typiques, mais semblent survenir avec une fréquence non négligeable. Il s'agit :

- soit d'une persistance du canal artériel (7,23,24), qui dans l'observation 7 s'associait à une perméabilité importante du trou de Botal.
- soit d'un défaut du septum interventriculaire (8,11).

Par ailleurs, un épaississement des parois ventriculaires et une cloison médiane séparant la lumière aortique en deux conduits identiques ont été relevés dans l'observation 14.

c) Appareil urinaire :

Les malformations rénales sont peut-être les plus significatives : d'après nos observations, elles seraient présentes dans 20 % des cas.

Les reins apparaissent polylobés (14) ou renfermant de nombreux kystes médullaires (17) et surtout peuvent être le siège d'une urétéro-hydronéphrose bilatérale, comme le montrent notre observation et le premier cas de P. MAROTEAUX, ou unilatérale ainsi que le rapporte l'observation 4. Cette hydronéphrose reste inexpliquée : en particulier, elle ne s'accompagne ni d'anomalie vésicale, ni urêthrale (4).

Un cas de nécrose papillaire a été rapporté par P. MAROTEAUX (8).

d) Encéphale :

Outre les hémorragies sous-arachnoïdiennes et méningées

signalées dans plusieurs cas (notre observation, 3), témoins de la souffrance cérébrale néonatale, l'encéphale est généralement volumineux (8,15,17,23) avec parfois une dilatation des ventricules cérébraux (16,23). L'enfant observé par SCHUDEL présentait une hydrocéphalie, malheureusement, le compte rendu anatomique de l'encéphale n'a pas été publié.

L'absence de nerfs olfactifs a été constatée à trois reprises (15,17,23).

Sur cet organe, l'étude fournie par SMICKEL est la plus complète et montre une augmentation de la tête du noyau caudé et du thalamus dont la structure histologique paraît microscopiquement totalement anarchique.

e) Appareil hépato-digestif :

Aucune malformation du tractus digestif n'a été décrite jusqu'à présent.

Dans un cas (14) l'autopsie a révélé des invaginations iléo-iléales.

Le foie, parfois augmenté de volume de façon modérée (4,14), peut être le siège d'une érythropoïèse excessive (4,17).

En résumé, ces données nous confirment qu'il s'agit bien d'un syndrome polymalformatif ; ces anomalies viscérales sont diverses et assez peu spécifiques; toutefois, les malformations rénales et plus particulièrement l'urétéro-hydronéphrose semble la plus intéressante à retenir.

Nous devons également souligner l'hypoplasie des anneaux trachéo-bronchiques décelée sur les coupes histologiques,rapportée dans cinq observations, mettant en valeur une anomalie de développement du cartilage.

Nous regrettons cependant de ne pouvoir donner davantage de précisions et appuyer nos déductions sur un plus grand nombre de constatations, les observations sur lesquelles nous avons travaillé étant le plus souvent incomplètes ou non détaillées.

II - ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'OS

Le raccourcissement et l'incurvation des membres inférieurs étant l'anomalie la plus frappante et immédiatement reconnaissable dès la naissance, les auteurs ont tout particulièrement attaché leur attention à leur étude. Cependant, soit du fait de la méconnaissance de l'affection, soit en raison de techniques impropres, celle-ci demeure encore très mal connue, surtout en ce qui concerne les zones de croissance du cartilage. L'examen le plus complet nous est fourni par BAIN et BARRETT (4) puisqu'il porte à la fois sur les os longs, le bassin, le rachis et le thorax. Mais ces auteurs ne communiquent aucun renseignement sur les régions épiphysaires, leur étude ayant essentiellement porté sur la zone angulée des os longs.

Dans les plus récentes observations, on étudie mieux cette région qui doit faire l'objet de recherches plus poussées.

a) Examen des os longs :

Il concerne essentiellement les os des membres inférieurs, les déformations des os des membres supérieurs étant souvent minimes, voire nulles.

- Au niveau de l'angulation

. Macroscopie : Les os sont porotiques. L'aspect radiologique est retrouvé : la corticale de l'os est épaissie dans la concavité de l'angulation et elle est amincie dans sa convexité. Des travées osseuses irradient du sommet de la courbure et s'épanouissent sur le versant opposé. La cavité médullaire est très rétrécie à ce niveau, refoulée en avant par la corticale, épaissie dans la concavité de l'angulation. Ces aspects sont identiques qu'ils s'agissent du fémur, du tibia ou du péroné, mais ils sont plus accentués au niveau du tibia. SCHUDEL précise d'ailleurs que la cavité médullaire y est totalement

interrompue et forme une zone triangulaire dont le sommet coïncide avec celui de l'angulation. D'après BAIN et BARRETT, ce sommet présente un tissu fibreux qui le rattache à la fossette cutanée sus-jacente.

. Microscopie : On retrouve l'inégalité des corticales opposées.

La cavité médullaire apparaît très réduite, voire inexistante au niveau de l'angulation. Comme l'ont remarqué les Pr STANESCU (observation personnelle) et le Pr NEZELOF (observation 7) : elle apparaît alors remplacée par des travées osseuses d'aspect enchondral.

SCHUDEL et HOEFNAGEL ont décrit une zone triangulaire de spicules osseux traversant la cavité médullaire à cet endroit (5,13).

Dans leur description, BAIN et BARRETT ne mentionnent pas l'absence de la cavité médullaire, mais insistent sur l'existence de noyaux cartilagineux au sein des travées osseuses convergeant vers le sommet de l'angulation, de part et d'autre de celle-ci et en dessous, à proximité de la cavité médullaire. L'absence d'ostéoclastes signalée par ces auteurs au niveau de l'angulation n'est pas confirmée par l'étude des coupes de notre cas.

- Au niveau de la zone de croissance :

Dans la région du cartilage sérié, les colonnes de cellules cartilagineuses paraissent plus courtes et moins régulières qu'ordinairement (15,16,17,20,21,22,24). Toutefois, les observations 7 et 11 précisent que cette zone semblait microscopiquement normale.

b) Examen du rachis, du pelvis et du sacrum :

BAIN et BARRETT ont constaté une spina bifida cervicale et

lombaire.

Les pédicules des vertèbres cervicales et dorsales ne sont pas ossifiés. Les apophyses transverses cervicales restent membraneuses. Ces aspects d'hypoplasie des vertèbres cervicales confirment les aspects radiologiques précédemment décrits.

Les ailerons sacrés sont étroits, sans point d'ossification. Les branches du pubis sont membraneuses.

c) Le thorax :

L'examen d'une côte (7) a montré que le versant cartilagineux de la jonction chondro-costale est hypertrophié, sans trouble évident de la croissance.

BAIN et BARRETT ont montré que les fosses sous-épineuses des omoplates étaient virtuellement absentes.

Au terme de cette étude, nous constatons :

- d'une part, l'existence d'anomalies du tissu osseux au voisinage de l'angulation des os longs ; d'après BAIN et BARRETT, le squelette axial cartilagineux ne serait pas normal et l'ossification des diaphyses fémorales et tibiales serait anormale , avec une absence de résorption osseuse dans la région de la courbure, l'angulation se produisant approximativement au niveau du centre primitif d'ossification se développant au cours du second mois de la gestation. Les noyaux cartilagineux présents dans les travées osseuses diaphysaires seraient des formations cartilagineuses nouvelles et non des ilots de cartilage primitif persistant,

- d'autre part, la zone de cartilage sériée est reconnue anormale dans 7 observations, et bien que les anomalies décrites soient encore limitées, elles précisent le trouble et permettent d'évoquer l'hypothèse d'une chondro-dysplasie.

Plusieurs suggestions ont déjà été faites pour expli-

quer ces anomalies :

- BAIN et BARRETT suggèrent un déficit en éléments cellulaires et vasculaires dans le périchondre pouvant rendre compte de toutes les anomalies du squelette.

- Pour BIANCHINE, il pourrait s'agir d'une mutation dans l'ADN responsable d'un trouble des protéines de la régulation atteignant la structure intrinsèque ou de l'ossification du cartilage, d'où la dysplasie généralisée du cartilage.

- Enfin, LEE pense qu'il s'agit d'une chondrodysplasie ce qui semble désormais la théorie la plus acceptée.

Actuellement, des études sont en cours en particulier par le Dr P. MAROTEAUX et son équipe. De nouvelles techniques de recherches nécessaires à l'étude correcte du cartilage tibial ont été précisées par le Dr P. MAROTEAUX dans ce but : on devra pratiquer une exérèse d'un fragment en coin centré sur le cartilage de croissance, le grand axe du fragment étant perpendiculaire à la ligne du cartilage. La longueur du fragment doit inclure les bords supérieurs et inférieurs du cartilage sous forme de deux liserés osseux. Le fragment sera emballé dans un papier d'aluminium et conservé dans un congélateur à une température inférieure à - 20°C.

De telles préparations auraient l'intérêt de permettre une étude à la fois histologique et histochimique.

Ainsi une meilleure connaissance histologique du syndrome campomélique pourrait sans doute être apportée par cette méthode.

° -°°°- °

CHAPITRE IV

ETUDE GENETIQUE ET PATHOGENIQUE

Les aspects génétiques du syndrome campomélique ne sont pas encore connus avec certitude. Cependant, les publications les plus récentes permettent une meilleure approche du mode de transmission de cette affection.

Comme on l'a constaté précédemment, cette étude génétique est gênée par le petit nombre d'observations publiées et l'absence fréquente d'informations la concernant.

Nous analyserons donc successivement un certain nombre de facteurs nous permettant de discuter les différentes possibilités génétiques, puis nous essaierons d'en dégager le conseil génétique, ce qui apparaît actuellement comme une notion essentielle en ce qui concerne tous les syndromes polymalformatifs et en particulier les chondrodystrophies.

Quant à la pathogénie de ce syndrome, malgré un certain nombre d'hypothèses que nous présenterons, elle demeure très obscure.

I - ETUDE GENETIQUE

1) Fréquence du nanisme campomélique :

Il est difficile de la définir.

En 1970, J. SPRANGER, L.O. LANGER et P. MAROTEAUX ont sug-

géré l'hypothèse d'une augmentation de fréquence de cette affection, car en six mois ils avaient été amenés à observer neuf enfants présentant les déformations de nanisme campomélique. Après étude de la littérature, seuls cinq cas avaient été retrouvés par eux et diagnostiqués à titre rétrospectif.

L'hypothèse de P. MAROTEAUX liant l'apparition et la multiplication des cas de campomélie à la survenue d'un facteur exogène paraissait donc logique. Toutefois dès 1971, BIANCHINE écartait cette explication. En effet, il n'est pas rare dans la littérature médicale, dès lors qu'une nouvelle affection est décrite, d'en voir publié plusieurs cas dans les mois ou années qui suivent la description inaugurale. De plus "la récente augmentation de fréquence n'est probablement que le simple reflet de notre prise de conscience et de notre intérêt croissant pour les malformations congénitales" (BIANCHINE).

2) L'âge des parents :

L'âge moyen des mères est de 23 ans, celui des pères de 26 ans. Ils sont donc comparables à ceux d'une population normale et n'apparaît pas significatif.

3) La parité :

Le rang de naissance de l'enfant malformé est variable :

- dans six cas, la mère était primipare et primigeste (observation personnelle, 12,11,13,18,24).
- dans six cas, des grossesses antérieures avaient donné naissance à des enfants normaux et en bonne santé (3,4,10, 14,16,17). Dans l'observation 14, l'enfant atteint était le sixième.

4) Les antécédents collatéraux :

L'ensemble de nos observations nous permet de recenser 48 grossesses dont neuf ont conduit à un avortement durant les premières semaines de la gestation. Six de ces fausses-couches sont survenues chez la même mère (observation 7). Le rapport

obtenu est de 18 %, soit un pourcentage légèrement supérieur à celui d'une population normale.

Il ne semble pas que ces avortements aient été provoqués : dans le premier cas de P. MAROTEAUX, leur spontanéité a été établie, ainsi que dans le cas 1 de LEE.

Dans les observations 4 et 10 les circonstances ne sont pas précisées.

On remarque que dans deux cas, après une ou plusieurs fausses-couches, est né un enfant malformé (7,15) ; dans deux autres cas (4,23) le premier enfant est normal, puis la deuxième gestation de la mère s'est traduite par une fausse-couche et enfin, est né un enfant atteint de campomélie.

Une grossesse tubaire a été rapportée dans le cas 4 de P. MAROTEAUX, cette mère ayant aussi eu une fausse-couche auparavant précédée de deux grossesses normales.

Rien n'est à signaler en ce qui concerne le déroulement des gestations, si ce n'est la survenue d'un hydramnios au cours des derniers mois (observation personnelle, 2,3,4,11,16,17,24) dont la signification est inconnue.

En dehors de THURMON, aucun auteur ne mentionne de tare chez les parents des enfants atteints ou dans leur famille respective. L'examen de la mère des enfants observés par THURMON montrait en effet, une petite taille, une légère courbure des tibias sur lesquels on remarquait une petite proéminence osseuse à la partie antéro-interne et supérieure, séparée et distincte du tendon quadricipital mais sans fossette cutanée en regard. Radiologiquement, les autres os avaient une apparence normale.

Toutefois, si l'on accepte l'hypothèse de formes mineures ou incomplètes et la possibilité d'une évolution régressive des déformations initiales, il deviendrait intéressant d'approfondir les investigations chez les parents dont les signes minimes peuvent rester inaperçus par un simple examen clinique. L'examen radiologique des parents n'est jamais mentionné jusqu'alors.

5) Le sexe de l'enfant :

Il semble exister une nette prépondérance de cette mal-

formation pour le sexe féminin : en effet, seize filles sont atteintes contre sept garçons.

La durée de vie ne paraît pas influencée par le sexe. Comme F. PEUZIN le suggère, deux hypothèses pourraient expliquer ce fait :

- soit une atteinte préférentielle du sexe féminin,
- soit une fragilité particulière des foetus masculins dont la plupart seraient des produits d'avortements, ce qui est concevable compte tenu du nombre de fausses-couches retrouvées dans les antécédents maternels. Nous ne possèdons aucune confirmation de cette hypothèse et nous ne pouvons que suggèrer l'examen anatomique systématique de tous les produits d'avortements en toutes circonstances.

6) Le caryotype :

Son étude est encore récente et les techniques de réalisation sont encore l'objet de nombreuses recherches.

Il a été pratiqué dans six observations (observation personnelle, 13,14,15,16,17). Dans tous ces cas, il s'est révélé normal. Dans son observation, HOEFNAGEL précise que l'étude a porté sur des cellules sanguines et des fibroblastes de la peau et son caractère normal ne s'accompagnait pas, en particulier, d'une mosaïque de cellules de types différents.

7) Facteurs exogènes :

Ainsi que nous l'avons vu, l'augmentation de fréquence de ce syndrome polymalformatif avait fait évoquer l'hypothèse d'un facteur exogène tératogène à l'origine de ces malformations. Dans plusieurs observations effectivement, on note la prise de médicaments par la mère durant sa grossesse : le plus souvent, il s'agit d'antiémétiques et de tranquilisants (12,14,15,16,17). Le sixième cas rapporté par P. MAROTEAUX met en évidence également la prise de corticoïdes (Prédnisone) de façon intermittente en raison d'un eczéma durant la gestation. La prise d'anti-inflammatoires a été signalée (Juvépirine, Rinurel, Aspirine)

dans deux observations (10,24).

On peut penser que la plupart de ces drogues sont très largement répandues et utilisées depuis un certain temps déjà. Leur action tératogène n'a encore jamais été prouvée et si elle devait être positive, il semblerait que la fréquence de survenue des syndromes polymalformatifs fût beaucoup plus importante.

Deux cas méritent peut être plus d'attention : dans le premier (9) la mère, traitée depuis deux ans pour une maladie de Mesnière, avait pris de fortes doses de nicéthamide au début de sa grossesse, dans l'espoir de provoquer l'avortement de l'enfant dans le second cas (18) la mère travaillant dans une usine de chaussures a été exposée aux teintures et divers solvants durant sa gestation.

Ces derniers exemples seraient davantage significatifs du rôle d'un facteur exogène éventuel mais ils sont isolés.

Par ailleurs, l'exposition aux radiations ionisantes n'a jamais été signalée.

8) Cas familiaux - Consanguinité :

L'existence de cas familiaux nous est prouvée par les observations de THURMON. Cet auteur rapporte en effet trois cas d'enfants présentant les caractères du syndrome campomélique au sein d'une même famille : ces trois enfants ont même mère, mais le père des deux derniers est différent. En fait, la mère a eu :

- d'un premier conjoint, une fille normale.
- d'un second conjoint, un enfant sain et un enfant malformé, campomélique,
- d'un troisième conjoint, deux enfants, une fille et un garçon, tous deux atteints.

Les parents vivaient dans une petite communauté noire dans laquelle, les unions avec des individus venus de l'extérieur étaient peu fréquentes. De ce fait, bien que la consanguinité n'est jamais peu être certifiée, elle demeure assez probable.

La consanguinité des parents a été prouvée dans l'observation rapportée par CREMIN : les parents étaient cousins au second degré. Il serait intéressant dans ce cas de savoir si de nouvelles grossesses sont survenues dans cette famille.

Après l'analyse de ces différentes données, la notion récente de l'existence de cas familiaux et de consanguinité permet de cerner davantage le problème génétique posé par le nanisme campomélique et du même coup d'éliminer certaines hypothèses.

- La première avait été formulée par P. MAROTEAUX et Coll. qui, en raison de la prise de médicaments par quelques mères durant les premiers mois de leur grossesse, avaient insité sur la possibilité d'une embryopathie. On sait que les corticoïdes peuvent induire des becs de lièvre chez la souris, mais cette association n'a jamais été reconnue chez l'homme. De même, les oestrogènes à haute dose au début de la grossesse peuvent créer des syndromes polymalformatifs assez semblables du syndrome campomélique.

  Les études faites sur les tranquillisants ont été négatives jusqu'à présent.
  Toutefois, ces cas demeurent isolés et la plupart des observations signalent l'absence de prise de toutes drogues par les mères. Reste à envisager le rôle d'un agent tératogène inconnu, mais cette éventualité reste discutable et assez improbable. Elle ne pourrait de plus expliquer la récurrence de l'affection dans une même famille

- Une aberration chromosomique peut aussi être envisagée, cependant tous les caryotypes pratiqués se sont révélés normaux. Pratiquement toutes les aberrations chromosomiques donnant lieu à des malformations résultent de translocations déséquilibrées le plus souvent décelables.

- Enfin, les observations de THURMON infirment l'hypothèse d'une mutation dominante, mais nous conduisent à considérer plus attentivement la possibilité d'une hérédité autosomique récessive : cette hypothèse permettrait d'expliquer :

  . l'existence de cas apparemment isolés,

  . la survenue de trois cas familiaux favorisée par une consanguinité probable,

  . des parents généralement sains. Les courbures discrètes des membres inférieurs notées chez la mère dans l'observation de THURMON, peuvent représenter une manisfestation hétérozygote de la maladie.

La prédominance du syndrome pour les filles exclut toute hérédité récessive liée au chromosome X, mais elle semble indiquer une hérédité limitée par le sexe, ou simplement influencée par lui. De ce fait, la plupart des oeufs mâles formés pourraient avoir un potentiel léthal plus élevé, ce qui expliquerait la fréquence des avortements dans les familles des enfants atteints.

Cette transmission autosomique récessive est l'hypothèse actuelle la plus adoptée. Conformément aux autres chondrodystrophies, son caractère monofactoriel semble probable, toutefois, une hérédité plurifactorielle n'a pas encore été infirmée et ne peut être totalement exclue.

L'affirmation du mode de transmission du syndrome campomélique a une grande importance en vue du conseil génétique. En cas d'hérédité autosomique récessive monofactorielle, 25 % des enfants sont théoriquement atteints. Cependant, avant d'évaluer la probabilité pour les parents d'avoir un enfant malformé, il sera nécessaire d'avoir un diagnostic précis de l'affection en cause, effectuer une étude soigneuse de la famille, ce qui s'avère souvent difficile, notamment en ce qui concerne les tares récessives s'exprimant de façon sporadique, également en raison du degré de coopération des membres de la famille. Le conseil génétique établit une probabilité de naissance d'un enfant atteint ou non mais n'établit pas une certitude ; il doit tenir compte de la nature de la maladie - léthale ou non - du rang de l'enfant

atteint. Dans le cadre du syndrome campomélique, en raison de son caractère léthal, surtout chez une primipare, on pourra accepter, voire encourager des grossesses ultérieures, les parents ayant été avertis de la probabilité de survenue de l'affection.

II - PATHOGENIE

Elle demeure encore très mystérieuse. Plusieurs hypothèses avaient été faites, mais jusqu'à présent aucunes d'entre elles ne se sont avérées réellement satisfaisantes. CAFFEY a suggéré une origine mécanique responsable des courbures des os longs : celles-ci résulteraient, d'après cet auteur, de malposition du foetus in-utéro ou encore comme l'a formulé MIDDLETON, les incurvations seraient dues à des rétractions tendineuses. Il est facile de récuser ces explications en raison des nombreuses malformations présentes chez les enfants atteints.

Plus tard, ainsi que nous l'avons vu, BAIN et BARRETT ont émis l'hypothèse d'un trouble de la vascularisation au voisinage du noyau primitif d'ossification en raison de la présence du canal nourricier à proximité de l'angulation ainsi que le montrent les radiographies des membres inférieurs.

En fait, les études anatomiques ont montré des anomalies du cartilage au niveau des zones de croissance des os, des aspects hypoplasiques des cartilages trachéo-bronchiques. Plusieurs observations ont mentionné l'existence d'ilots cartilagineux anormaux au voisinage des angulations. Le trouble primitif semblerait résider en une maquette cartilagineuse anormale, peut être lui-même lié à un déficit enzymatique.

Des études histologiques, histochimiques et enzymatiques plus approfondies des cartilages sont nécessaires dans cette perspective pathogénique.

° -°°°- °

3e PARTIE

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Ainsi que nous venons de l'étudier, le syndrome campomélique forme une entité bien définie par un ensemble de signes, dont l'association est évocatrice de la dysplasie dès lors qu'on la connaît. Même si l'examen clinique reste incertain, l'examen radiologique doit permettre d'en faire aisément le diagnostic.

Avant sa description en 1971, le nanisme campomélique, en raison des incurvations des membres, était décrit dans le chapitre des "courbures congénitales des os longs", chapitre dont les contours étaient et demeurent assez flous.

Les travaux récents ont permis, on l'a vu, de classer le nanisme campomélique parmi les chondrodysplasies reconnaissables dès la naissance et qui sont le plus souvent léthales.

Ceci nous permet de présenter notre diagnostic différentiel sous deux rubriques :

1) - Le diagnostic général des nanismes néo-nataux dont le nombre comporte de nombreuses affections.

2) - Le diagnostic plus particulier des incurvations congénitales des os longs des membres qui rassemblent des entités pathologiques diverses et pour certaines, encore inconnues, ce qui nous amènera à envisager les limites du nanisme campomélique.

° _ ° _ °
° ° °

CHAPITRE 1

DIAGNOSTIC DES NANISMES NEO-NATAUX

Deux groupes de chondrodystrophies s'accompagnent de raccourcissement des membres :

- les unes toujours léthales,
- les autres compatibles avec la vie. Seules leurs formes néonatales seront envisagées.

I - LES CHONDRODYSTROPHIES LETHALES

1) Le nanisme thanatophore :

Le décès survient peu après la naissance généralement par détresse respiratoire.

Clinique : L'enfant présente une micromélie avec macrocéphalie, le thorax est étroit. Il est difficile de la distinguer cliniquement de l'achondrogénèse et de l'achondroplasie dans sa forme homozygote. Le diagnostic est surtout radiologique.

Radiologie : - Le rachis : Les corps vertébraux sont aplatis à leur partie moyenne, les espaces intervertébraux sont augmentés d'où leur aspect en "H". La platyspondylie est plus nette sur les clichés de profil. Les pédicules sont normaux.

- Le bassin : Les ailes iliaques sont plus larges que hautes, les contours sont irréguliers. Les toits des cotyles sont horizontaux. Le pubis est peu minéralisé.
- Le thorax est étroit, les omoplates sont peu développées.

- Les os longs sont très courts, les fémurs incurvés en forme de récepteur téléphonique. Les métaphyses sont élargies, irrégulières et les épiphyses sont peu minéralisées.

- Le crâne : La fusion prématurée des sutures coronales et lambdoïdes peut donner un aspect "en feuille de trèfle" sur le cliché de face. La voûte est très développée avec de fortes bosses frontales ce qui contraste avec la face.

Le diagnostic radiologique anténatal est possible.

Génétique : L'hérédité autosomique récessive semble probable.

Histologie : Dyschondroplasie caractérisée par un cartilage quiescent d'apparence normale avec dislocation de l'ossification enchondrale.

2) L'achondrogénèse :

Le décès est très précoce.

Clinique : C'est un nanisme dysharmonieux avec micromélie, macrocéphalie, plus marqué que le nanisme thanatophore ; le tronc est également plus court et moins étroit.

Radiologie : - Squelette axial : il existe un retard très important de la minéralisation et de l'ossification de la colonne vertébrale, du pelvis et du sacrum. Le thorax étroit contraste avec un abdomen ballonisé. Le crâne est de taille normale mais paraît volumineux en comparaison des membres très courts. Les os de membranes ne sont pas ossifiés.

- Os longs : Les membres sont grossièrement raccourcis avec expansion des extrémités métaphysaires ayant un aspect en cupule. Ils ont très peu minéralisés.

Histologie : Dyschondroplasie définie par la rareté ou l'absence de noyaux d'ossification. L'anomalie primitive consisterait en une hyperplasie des cellules du carti-

lage quiescent qui seraient dépourvues de matrice environnante (Saldino, Rimoin).

Génétique : La consanguinité des parents a été retrouvée dans plusieurs cas. La transmission autosomique récessive de cette malformation paraît probable.

3) L'achondroplasie dans sa forme homozygote :

Cette forme est de loin la plus rare des nanismes congénitaux court-membrés mais c'est aussi la plus facilement identifiable. Le plus souvent ce sont des enfants mort-nés, ou décèdant peu après la naissance de détresse respiratoire.

Clinique : Le diagnostic clinique ne pose pas de problèmes car les deux parents sont nains achondroplases. l'enfant présente une micromélie, un crâne agrandi, un thorax étroit.

Radiologie : Elle est semblable à celle de l'achondroplasie dans sa forme hétérozygote mais plus accentuée se rapprochant des anomalies du nanisme thanatophore.

- Le crâne : Il est grand avec un trou occipital très petit. La base et le massif facial sont étroits.
- Le rachis : Les corps vertébraux dorsaux et lombaires sont aplatis (moins sévèrement que dans le nanisme thanatophore). La distance interpédiculaire entre les vertèbres lombaires peut être raccourcie. Les pédicules sont très courts.
- Le bassin : les ailes iliaques sont petites, carrées et l'échancrure sciatique est étroite.
- Le thorax est étroit, les côtes sont courtes et évasées antérieurement.

Génétique : La transmission est autosomique dominante.

On a pu observer des enfants nés de l'union d'un

achondroplase et d'un hypochondroplase qui présentaient les caractères à la fois de l'achondroplasie dans sa forme hétérozygote et du nanisme thanatophore.

Histologie : N'est pas encore bien définie. RIMOIN et SALDINO, d'après un cas, ont observés au niveau de l'épiphyse fémorale un cartilage quiescent normal mais une absence généralisée de formation en colonne régulière avec une zone de croissance courte.

II - LES CHONDRODYSTROPHIES COMPATIBLES AVEC LA VIE

1) L'achondroplasie :

C'est la dysplasie squelettique la plus connue et aisément reconnaissable dès la naissance. Selon SALDINO, il n'existe pas de forme sévère ou atténuée, l'hypochondroplasie est pour lui une entité parfaitement distincte même si elle porte un nom semblable et présente un tableau clinique très voisin.

Clinique : Les membres sont très courts, particulièrement les segments proximaux. Les mains et les pieds sont courts et larges. L'égalité de longueur des 2ème, 3ème et 4ème doigts confère à la main un aspect en trident. Le crâne est agrandi avec des bosses frontales. Le pronostic de cette affection est en règle favorable mais les complications neurologiques sont fréquentes (dans l'enfance, il s'agit surtout d'une hydrocéphalie obstructive).

Radiologie : - Le rachis : La distance interpédicualire diminue de LI à L5 comme le montrent les clichés de face, alors que l'incidence de profil met en évidence un raccourcissement des pédicules à ce niveau. Il existe souvent une lordose lombaire très accentuée.

- Le bassin : Les ailes iliaques sont courtes et trapues ; l'échancrure sciatique est, de ce fait,

très petite. Les toits des cotyles sont horizontalisés et très irréguliers. Ces éléments donnent à l'excavation pelvienne une forme en "coupe de champagne".

- Le crâne est plus grand que normalement avec proéminence du frontal. La base est petite ; l'étroitesse du trou occipital est peut être la cause de l'hydrocéphalie.

- Les os longs : Le raccourcissement des membres est à prédominance rhizomélique, les extrémités métaphysaires sont volontiers évasées, les espaces articulaires semblent agrandis. Le péroné est anormalement long par rapport au tibia.

Histologie : A la suite de travaux récents, RIMOIN et COLL. pensent que le trouble primitif se produirait au cours de la formation de l'os enchondral.

Génétique : La transmission est héréditaire sur le mode autosomique dominant. Il est toutefois important de remarquer que dans 80 % des cas, l'achondroplasie résulte d'une mutation sporadique.

2) Le syndrome d'ELLIS Van CREVELD ou dysplasie chondroectodermique :

Cette forme de nanisme aux membres courts est caractérisée par une polydactylie, une dysplasie ectodermique et une cardiopathie congénitale. L'évolution est généralement favorable.

Clinique : La polydactylie est constante et s'associe à une dystrophie des doigts et des ongles, un bec de lièvre partiel et une dentition anormale. Dans 50 à 60 % des cas il existe une cardiopathie congénitale, l'anomalie la plus fréquente étant une oreillette unique ou un septum auriculaire large. Ces malformations représentent la principale cause du décès de ces enfants. Des anomalies uro-génitales ont été décrites.

Radiologie : - Le squelette axial : Les anomalies sont semblables à celles rencontrées dans la dystrophie asphyxiante. Le pelvis a un aspect tassé, la partie inférieure des os iliaques peut avoir la forme d'un trident dans la région acétabulaire.

La cage thoracique est étroite surtout dans sa partie supérieure. Les poumons sont hypoplasiques et la cardiomégalie peut être apparente.

- Les os longs : La micromélie est plus marquée aux segments distaux. Les métaphyses sont évasées en forme d'haltères. On retrouve la polydactylie et même parfois une polymétacarpie. La fusion des os du carpe et le déformation du plateau tibial surviennent plus tardivement.

Histologie : Au niveau de la région épiphysaire le nombre de cellules cartilagineuses est diminué de même que le nombre de vaisseaux sanguins pénétrant dans la zone de calcification intermédiaire et celui des ostéoblastes. Des îlots de cartilage persistent entre les trabécules et le centre d'ossification épiphysaire.

Génétique : La transmission est héréditaire sur le mode autosomique récessif.

3) La dystrophie thoracique asphyxiante ou syndrome de Jeune :

Elle fut décrite pour la première fois en 1955 par JEUNE chez deux enfants d'une même fratrie. Il s'agit d'une dysplasie hétérogène généralisée à tout le squelette qui se manifeste dès la naissance et peut s'accompagner de détresse respiratoire, le caractère le plus frappant de cette affection étant l'étroitesse de la cage thoracique et l'insuffisance de développement des poumons.

Clinique : Dans les formes sévères, le décès survient en période néo-natale par détresse respiratoire. Les

côtes sont très courtes et cette étroitesse du thorax contraste avec un abdomen distendu. Les membres sont raccourcis mais dans une moindre proportion que dans les affections précédemment décrites. Il peut exister une polydactylie pouvant simuler un syndrome d'ELLIS Van CREVELD. Le décès peut également survenir en raison d'une atteinte rénale. (Dysplasie kystique)

Les formes moins sévères permettent la survie de ces enfants, toutefois, celle-ci dépasse rarement le stade de l'adolescence.

Radiologie : Les anomalies essentielles intéressent les côtes et le pelvis.

- Les côtes : Elles sont raccourcies avec des extrémités antérieures renflées et irrégulières conférant à la cage thoracique la forme d'une cloche. Les poumons sont hypoplasiques. L'ossification du sternum peut être absente.

- Le pelvis : Il est presque toujours anormal, avec des ailes iliaques courtes et trapues, le toit des cotyles est horizontal et a l'aspect d'un trident comme dans le syndrome d'ELLIS Van CREVELD.

- Les membres : Il y a une micromélie dans certains cas et les os longs peuvent apparaître plus larges que d'ordinaire. Les doigts sont courts avec parfois une polydactylie, des épiphyses en forme de cône ou des fusions osseuses précoces.

Génétique : La transmission est héréditaire, autosomique récessive.

Histologie : La chondrodysplasie est due à un trouble du cartilage responsable de l'ossification enchondrale. Deux types d'anomalies ont été décrites :

- Le premier type est caractérisé par une absence presque complète du cartilage de réserve avec une

organisation pauvre ou absente des couches sériées et hypertrophiées, toutes deux étant remplacées par un tissu fibreux.

- Le second type réside en un défaut de dépôts calciques dans la zone de dégénérescence avec hyperplasie du cartilage hypertrophié.

4) Dysplasie spondylo-épiphysaire congénitale :

Cette dysplasie se caractérise par des membres courts, un retard de l'ossification et des anomalies intéressant le pelvis, les vertèbres et les extrémités proximales des fémurs.

Clinique : Il existe une myopie et un décollement de la rétine, une exophtalmie et une discrète dysmorphie faciale. Une fente palatine, une cataracte et des pieds bots peuvent être présents.

Radiologie :
- Le rachis : Les corps vertébraux sont aplatis surtout dans leur partie postérieure leur donnant ainsi un aspect piriforme, l'apophyse odontoïde est hypoplasique.
- Le pelvis : Les ailes iliaques sont peu développées avec un angle acétabulaire horizontalisé.
- Le thorax : Il est en forme de cloche, les côtes sont courtes.
- Les os longs : Les points d'ossification sont absents. Les métaphyses peuvent être irrégulières. Le raccourcissement des membres est à prédominance rhyzomélique.

Génétique : La transmission est héréditaire, autosomique dominante avec mutations fréquentes.

5) Le nanisme diatrophique :

Il fut identifié par LAMY et MAROTEAUX en 1960, après avoir longtemps été assimilé à l'achondroplasie.

Clinique : Ce syndrome se caractérise par une micromélie, des pieds bots et l'apparition d'une scoliose dans les premiers mois de la vie évoluant progressivement et dont le pronostic est sévère. Il existe une division palatine, des déformations du pavillon de l'oreille parfois de la chambre antérieure de l'oeil. Les articulations interphalangiennes sont inflexibles, l'implantation du pouce est perpendiculaire à l'axe de la main. L'évolution, généralement favorable, peut être marquée par la survenue d'une détresse respiratoire ou d'une pneumonie de déglutition occasionnée par la division palatine entraînant le décès en période néo-natale.

Radiologie : - Squelette axial : A la naissance, le rachis est pratiquement normal mais la scoliose apparaît rapidement. Les corps vertébraux cervicaux peuvent être hypoplasiques et subluxés. Les corps vertébraux sont petits. La lordose lombaire est souvent exagérée. Les hanches sont luxées, les toits des cotyles sont dysplasiques.

- Les os longs : Ils sont raccourcis et présentent un évasement caractéristique de leurs extrémités métaphysaires. Le développement des épiphyses est anormal, l'ossification est retardée. Les pieds sont déformés en varus équin.

Les phalanges des mains sont courtes et la forme ovalaire du premier métacarpien est caractéristique de cet état.

De nombreuses articulations périphériques peuvent être disloquées.

Génétique : Affection héréditaire de transmission autosomique récessive. Aucun trouble biochimique ou métabolique n'a été mis en évidence.

Histologie : Le trouble essentiel consisterait en l'élaboration de mucopolysaccharides anormaux dans le stroma car-

tilagineux des articulations et des autres cartilages responsables du ramollissement du cartilage articulaire et s'exprimant cliniquement par des subluxations et contractures des articulations et des anomalies trachéales.

6) Le nanisme métatropique :

a) Cette dysplasie a été décrite en 1966 par MAROTEAUX, SPANGER et WIEDEMANN.

Clinique : Comme son nom l'indique, cette dysplasie se caractérise par un changement relatif aux proportions du corps : à la naissance, le tronc est de longueur normale ou discrètement allongé, mais les membres sont courts. Ultérieurement, se développe une cyphoscoliose importante entraînant un raccourcissement du tronc tandis que les membres semblent de taille relativement normale. Les articulations sont augmentées de volume en particulier les poignets, les doigts et les orteils sont minces. Parfois on peut voir un appendice caudal.

Radiologie :

- Les os longs : Le principal caractère consiste en un élargissement des métaphyses surtout accentué au niveau des fémurs et un épaississement des corticales. Les os de tous les membres sont très raccourcis. L'apparition des points d'ossification est retardée. Le tibia peut être raccourci davantage que le péroné.
- Le pelvis : Il est petit et étroit, les ailes iliaques s'évasent en largeur, les angles acétabulaires sont relativement plats.
- Le rachis : Il existe une platyspondylie, les vertèbres pouvant prendre l'aspect d'une mince lame irrégulière où dont l'ossification s'est faite en pointillés. La cyphoscoliose apparaît précocement.
- Le thorax : Il est étroit et cylindrique, les côtes

peuvent être raccourcies. Le sternum est relativement bien ossifié.

- Les mains et les pieds offrent des aspects caractéristiques : la taille anormale et la minceur des doigts et des orteils fait donner le terme d'arachnodactylie. Bien que les phalanges soient courtes, la présence de masses cartilagineuses excessives à leurs extrémités accroît leur longueur.

Génétique : La transmission serait autosomique récessive.

Histologie : Le trouble de l'ossification enchondrale résiderait en une impossibilité du plateau épiphysaire à produire des colonnes de cartilage en quantité suffisante.

b) Une affection très voisine du nanisme métatropique a été décrite sous le terme de nanisme métatropique de type II ou syndrome de KNIEST : il s'agit d'un nanisme découvert dès la naissance ou dans les premiers mois de la vie, caractérisé :

- Cliniquement par une réduction de taille du tronc, une brièveté et des déviations des membres, une augmentation de volume des articulations, une discrète dysmorphie faciale. Myopie et surdité sont fréquentes.
- Radiologiquement, par une platyspondylie avec irrégularité des plateaux chez le grand enfant et un aspect cunéiforme des premières vertèbres lombaires. Les épiphyses sont irrégulières, le col fémoral est court et large, les ailes iliaques sont petites.
- La transmission se ferait sur le mode dominant.

7) Le nanisme mésomélique :

C'est un ensemble polymalformatif assez hétérogène. Plusieurs types ont été décrits.

- Dans le type NIEVERGELT du nanisme mésomélique, il existe une déformation globale de l'avant-bras et de la jambe qui sont

raccourcis s'associant à un aspect rhomboïde du tibia et du péroné. Cette malformation est rare, autosomique dominante.

- Dans le type LANGER , on trouve une hypoplasie profonde du cubitus et du péroné avec une légère hypoplasie de la mandibule.
- Enfin le type de ROBINOV se caractérise par un aplatissement de la face avec hyperthélorisme, la présence d'hémivertèbres, une brachymélie, un raccourcissement des radius et cubitus et une hypoplasie des organes génitaux.

La transmission du nanisme mésomélique serait héréditaire, autosomique récessive.

8) La chondrodystrophie ponctuée :

Cette dysplasie est connue sous de nombreux synonymes tels que : la maladie des épiphyses ponctuées,
la chondrodystrophie calcifiante congénitale,
la maladie de CONRADI qui sont les plus employés.

C'est en effet CONRADI qui a publié le premier dossier radiologique concernant un cas de chondrodystrophie ponctuée en 1914, et HUNERMANN a reconnu cette affection comme une entité distincte en 1931.

Clinique : Les anomalies physiques sont retrouvées très fréquemment et bien qu'elles ne soient pas spécifiques, elles restent très suggestives de cet état. Elles consistent en :

- un faciès particulier, avec un nez en selle, un front bombé, un hyperthélorisme, une obliquité mongoloïde des fentes palpébrales, un palais ogival.
- un cou court,
- des éruptions cutanées ichtyosiformes,
- des ankyloses avec attitude en demie flexion,
- des malformations des extrémités : pieds bots, syndactylie,

. une petite taille,

. une cataracte

. d'autres anomalies moins fréquentes ont été rapportées : atrophie optique, retard psychomoteur variable, anomalies rénales, malformations cardiaques congénitales, hernies macroglossie, fente palatine, cypho-scoliose et microcéphalie.

Radiologie : La radiographie est l'élément essentiel du diagnostic et puisqu'elle permet de voir les calcifications épiphysaires caractéristiques de cette chondrodysplasie, SPRANGER a définit deux types de chondrodysplasie ponctuée :

- Le type rhizomélique : cette forme est léthale. La microcéphalie et un retard psychomoteur important sont presque toujours présents. Les radiographies mettent en évidence un raccourcissement symétrique de l'humérus et du fémur. Les métaphyses sont grossièrement irrégulières. Les calcifications sont peu nombreuses au niveau de la colonne vertébrale, elles apparaissent surtout au niveau des vertèbres cervicales ou à l'extrémité des apophyses épineuses.

- Le type CONRADI-HUNERMANN : dans ce cas, l'intelligence peut être normale et la survie est possible. Le diagnostic anté-natal est possible sur les clichés de contenu utérin chez la mère en raison de l'importance des calcifications. Celles-ci sont très fréquentes au niveau du thorax et des vertèbres lombaires. L'humérus et le fémur sont raccourcis mais de façon asymétrique. Les métaphyses ne sont pas élargies. Une scoliose peut se développer. Dans tous les cas, les calcifications disparaissent progressivement.

Génétique : - Le type rhizomélique se transmet héréditairement sur le mode autosomique récessif. Le taux de consanguinité est élevé.

- Le type CONRADI-HUNERMANN est héréditaire, autosomique dominant.

Histologie : La zone du cartilage sérié est anarchique et l'ossification enchondrale est désorganisée, essentiellement dans le type rhizomélique.

9) Le nanisme pseudo-diatrophique :

Il a été décrit récemment par G.R. BURGIO et Coll.

Clinique : Une dysmorphie de la face avec micrognathie, hyperthélorisme, malformation du pavillon de l'oreille s'associe à une division palatine et une micromélie sévère.

Radiologie : Les corps vertébraux sont aplatis. Une scoliose est présente. Le thorax est étroit à sa partie supérieure. Les ailes iliaques sont petites et carrées.
Les os longs sont courts et trapus, les métaphyses sont élargies. Il existe une luxation du radius et une avance de l'ossification des points carpiens. Les pieds sont bots.

Histologie : La zone cartilagineuse est peu modifiée mais la ligne d'ossification est très irrégulière avec des anomalies des lamelles osseuses avoisinantes.
Ces aspects histologiques ont permis de différencier cette affection du nanisme diatrophique bien que les signes cliniques et radiologiques soient très semblables.

10) Le nanisme micrognathe :

Décrit par P. MAROTEAUX en 1970, ce nanisme est découvert

dès la naissance en raison de la micromélie, de la division palatine et des modifications du visage.

Clinique : La micromélie est toujours très accentuée, intéressant à la fois le segment proximal et le segment moyen du membre, les extrémités étant peu modifiées.

Le visage particulier présente une hypoplasie mandibulaire associée à une division palatine réalisant parfois un syndrome de Pierre ROBIN. Un hyperthélorisme avec épicanthus peut être présent. Cette atteinte semble compatible avec la vie.

Radiologie : Les anomalies intéressent principalement le rachis et les os longs.
La brièveté des os longs s'accompagne d'un élargissement métaphysaire tandis que le développement des épiphyses restent souvent insuffisant.
La morphologie du bassin est peu modifiée. Les Les clichés de face du rachis montrent un léger élargissement des dimensions du corps vertébral. De profil, il peut exister une ébauche de division à la partie moyenne du corps vertébral, même une fente véritable.

Génétique : La transmission semble être autosomique récessive.

Histologie : Elle n'a pas été définie.

Le tableau joint, emprunté à G.R. BURGIO et COLL. a pour but de résumer les caractères des différentes maladies connues à ce jour.

La liste des entités morbides donnant un nanisme néonatal "court-membré" s'allonge chaque année. Le diagnostic précis devient ainsi de plus en plus difficile aussi bien sur le plan clinique que radiologique. Il est déjà l'affaire de quelques personnalités hautement spécialisées dans ce domaine . L'aide

d'un ordinateur serait donc précieuse dans ce chapitre de la pathologie et devrait permettre, à partir de quelques questions simples, d'obtenir une réponse précise.

Maladie	Crâne & Face	Oreilles malformées	Schisis du palais	Mains et Pieds	Luxation (Subluxation)	Examen radiologique (notes d'intérêt diagnostic différentiel)	Autres Observations
chondroplasie	Crâne volumineux, front saillant, nez ensellé.	-	-	Mains en trident. Pieds normaux.	-	Rachis et bassin typiquement altérés.	Transmission autosomique dominante.
Nanisme métatropique	Normaux	-	-	Normaux	Hanche	Corps vertébraux très aplatis, bassin très malformé.	Appendice caudale ou repli cutané, empêchement articulaire.
I. des épiphyses ponctuées.	Nez souvent ensellé.	-	-	Mains pas toujours normales. Pieds parfois bots.	Hanche (souvent)	Calcifications ponctuées surtout des épiphyses des os longs et des tissus périarticulaires.	Cataracte, altérations cutanées (30%), cardiopathie, microméli souvent asymétrique.
Dysplasie spondylo-épiphysaire congénitale	Normaux	—	—	Normaux	Hanche	Corps vertébraux aplatis (certains ovoïdes).	Myopie, granulations lymphocytaires, brièvet du tronc.
Dystrophie thoracique asphyxiante.	Normaux	-	-	Normaux, infréquemment polydactilie.	-	Côtes courtes, thorax très mince et long, bassin altéré, crâne et rachis normaux.	Dyspnée sévère, souvent mortell

.../...

Maladie	Crâne & Face	Oreilles malformées	Schisis du palais	Mains et Pieds	Luxation (Subluxation)	Examen radiologique (notes d'intérêt diagnostic différentiel)	Autres Observations
Syndrome de Ellis-Van-Creveld	Normaux	-	-	Polydactylie	-	Côtes courtes, thorax très mince et long, bassin altéré, crâne et rachis normaux	Dysplasies ectodermiques (ongles,dents, cheveux), cardiopathie.
Nanisme thanatophore	Crâne volumineux, front saillant, nez ensellé.	-	-		-	Anomalies du rachis et du bassin, du thorax et des os longs.	Sujets non viables, micromélie sévère (taille 35/40cm
Achondrogénèse	Crâne volumineux, front saillant, nez ensellé.	-	-		-	Tous les os sont peu minéralisés ou presque absents, en particulier les corps vertébraux.	Sujets non viables, micromélie sévère (taille 35/40cm
Nanisme mésomélique type Nievergelt	Normaux	-	-	Pieds bots	Coude	Synostoses radio-cubitales, tibias très raccourcis et trapus, péronés incurvés.	Transmission autosomique dominante.
Nanisme mésomélique type Langer	Micrognathisme	-	-	Peu modifiés	-	Radius incurvé et très court, partie distale des cubitus hypoplasique, tibia très raccourci, aplasie ou hypoplasie de la partie proximale du péroné.	Transmission autosomique récessive.

/...

Maladie	Crâne & Face	Oreilles malformées	Schisis du palais	Mains & Pieds	Luxation (Subluxation)	Examen radiologique (notes d'intérêt diagnostic différentiel)	Autres Observations
Nanisme mésomélique type Robinow.	Face aplatie, hypertélorisme, nez court et aplati.	-	-	Souvent clinodactylie et mains trapues	-	Hémivertèbres, radius et cubitus courts.	Brachimélie prépondérante aux membres supérieurs. Hypoplasie des organes génita
Nanisme micrognathe.	Aspect très voisin du syndrome de Pierre Robin, hypertélorisme.	Petitesse du Pavillon.	+	Peu modifiés	-	Ebauche de division ou fente vertébrale os longs courts avec métaphyses élargies.	Retard psychomoteur.
Nanisme diastrophique.	Normaux.	+ 40% des cas	+ 30% des cas	Implantation anormale du pouce. Pieds bots.	Coude et hanche.	Os longs trapus et massifs, rachis et bassin normaux, 1° métacarpien triangulaire.	Scoliose évolutive, transmission autosomiqu récessive, empêchement articulaire.
Nanisme pseudodiastrophique.	Crâne plutôt volumineux, nez aplati, hypertélorisme micrognathisme joues épaisses.	+	+	Mains sévèrement malformées. Pieds bots varus, orteils irréguliers et déviés.	Coude, hanche, interphalangéale.	Rachis fort altéré, bassin altéré, os longs, courts et trapus.	Fièvre cryptoge nétique continu mort subite, sévère empêchement articulair scoliose évolutive(cas survé jusqu'à 8mois)
Nanisme campomélique.	Crâne volumineux, face aplatie, hypertélorisme, micrognathisme.	Implantées bas et peu ourlées.	Très souvent (parfois palais ogival)		Souvent de la hanche.	Membres supérieurs normaux, os des membres inférieurs incurvés avec convexité antéro-externe, omoplate et clavicule hypoplasiques.	Presque toujou mortel par détresse respiratoire, fossett te sous-cutanée au sommet de l courbure tibial

--ooooo--

CHAPITRE II

DIAGNOSTIC DES INCURVATIONS DES OS LONGS DES MEMBRES

Devant cet état clinique et radiologique, plusieurs affections sont évoquées :

1) CERTAINES CHONDRODYSTROPHIES, précédemment décrites, présentent parfois à l'examen radiologique des courbures des membres et surtout des membres inférieurs. Nous ne ferons que les rappeler :

- Le nanisme thanatophore,
- Le syndrome d'ELLIS Van CREVELD,
- Le syndrome de JEUNE,
- L'achondroplasie,

2) CERTAINES DYSPLASIES OSSEUSES NON CHONDRODYSTROPHIQUES:

Nous retiendrons quatre affections :

- L'hypophosphatasie dans sa forme néonatale,
- L'ostéogénèse imparfaite,
- La neurofibromatose de VON RECKLINGHAUSEN,
- L'hypoplasie congénitale des péronés.

a) L'hypophosphatasie - (forme néonatale)

C'est une affection rare, caractérisée par la présence de phosphoryléthanolamine dans les urines (alors que les valeurs des phosphatases alcalines dans le sérum, les os et les autres tissus sont subnormales) et par un défaut de minéralisation important du squelette.

Clinique : Les enfants atteints naissent généralement à terme avec un crâne globuleux "sans os", un squelette mou, et des déformations associées à un raccourcissement des extrémités. On observe des angulations congénitales des os longs avec fossettes cutanées susjacentes. Habituellement, ces enfants sont des mort-nés ou meurent peu après la naissance par détresse respiratoire en raison du faible développement du thorax. En cas de survie, on constate une irritabilité, parfois des convulsions chez ces enfants qui, par ailleurs, présentent une croissance lente, une insuffisance pondérale et des troubles digestifs et rénaux.

Radiologie : L'ensemble du squelette est anormal avec un retard d'ossification global incluant le crâne. Quelquefois, la partie centrale de l'os est visible.

Les métaphyses sont très irrégulièrement ossifiées. Des défromations osseuses et la présence de fractures sont fréquentes. Souvent les os longs sont angulés.

Génétique : L'hypophosphatasie semble héréditaire à transmission autosomique récessive.

On remarque ainsi la similitude existant entre cette affection et le syndrome campomélique. En fait, plusieurs caractères permettent leur distinction :

- L'ossification du crâne est normale dans le nanisme campomélique.
- Les angulations des os longs sont souvent moins accentuées dans l'hypophosphatasie que dans le syndrome campomélique.
- Il n'y a jamais de fractures dans la campomélie.
- Enfin, on ne retrouve pas d'élimination de phosphoryléthanolamine dans les urines chez les enfants atteints de nanisme campomélique ainsi que le précisent les trois observations de F.A. LEE (dans ces trois cas, l'hypophosphatasie avait été le diagnostic initial).

b) L'ostéogénèse imparfaite.

La maladie de PORAK et DURANTE est rare et se manifeste par une très grande fragilité des os, une ostéoporose, des sclérotiques bleues, une surdité, des anomalies des articulations et une peau épaisse. La fragilité osseuse extrême se traduit par la formation de multiples fractures in-utéro.

Clinique : La prématurité est fréquente et le décès survient souvent peu après la naissance notamment par insuffisance respiratoire. Les membres sont courts, incurvés, plus ou moins déformés. La tête est souvent agrandie,de consistance molle.

Radiologie : Les clichés mettent en évidence d'innombrables fractures récentes ou plus anciennes comme en témoigne l'existence de cals. Ces multiples fractures sont responsables du raccourcissement des os longs et de leur incurvation. La corticale des os est mince et il existe une ostéoporose généralisée avec une trame osseuse très grossière. Ces aspects sont également présents au niveau des côtes et des clavicules. Les ver-

tèbres peuvent être aplaties. La voûte crânienne est composée d'innombrables îlots osseux résultant d'un développement anormal des os Wormiens.

Génétique : La transmission est héréditaire, autosomique dominante.
Dans ce cas encore, l'examen radiologique, par la mise en évidence de multiples fractures, permet de distinguer aisément le nanisme campomélique de l'ostéogénèse imparfaite.

c) La neurofibromatose de VON RECKLINGHAUSEN.

Les lésions osseuses de la neurofibromatose de Von RECKLINGHAUSEN ont été décrites pour la première fois par GRENET et DUCROQUET. Leur fréquence est encore très mal connue : certains auteurs pensent qu'elles seraient présentes dans 50 % des cas , d'autres dans 7% seulement. Les atteintes osseuses que l'on peut observer dans cette maladie sont extrêmement variées et relèvent, soit de la croissance d'un neurofibrome dans l'os ou à son voisinage, soit d'une dysplasie.

Seules les incurvations osseuses retiendront notre attention.

En effet, les enfants atteints de la maladie de RIECKLINGHAUSEN peuvent présenter des courbures des os longs des membres visibles dès la naissance ou se constituant très tôt dans l'enfance. Elles prédominent aux membres inférieurs. L'atteinte est uni ou bilatérale et le siège d'élection est la diaphyse tibiale. L'atteinte des péronés est inconstante. Des atteintes des os longs des membres supérieurs sont rares.

La courbure tibiale est accentuée, à concavité postérieure et s'accompagne radiologiquement d'un épaississement et d'une condensation osseuse. Au sommet de la déformation, on peut noter cliniquement une fossette cutanée ponctiforme, et radiologiquement une petite lacune.

L'évolution se fait le plus souvent vers la fracture pa-

thologique au sommet de la courbure ou dans sa région voisine et à la pseudarthrose.

Malgré ces aspects, la maladie de RECKLINGHAUSEN peut aisément se différencier du syndrome campomélique, les incurvations d'un os étant en général unilatérales ou bien asymétriques si les deux membres sont atteints.

On ne retrouve pas d'hypoplasie des péronés, ni de malformations du massif facial.

De plus, cette affection n'est pas léthale et il est souvent possible de constater chez un des parents de l'enfant des signes cutanés caractéristiques de cette maladie, permettant ainsi d'évoquer le diagnostic.

d) L'hypoplasie congénitale des péronés.

De tous les os longs des membres, le péroné est celui qui est le plus souvent absent ou hypoplasique. L'absence ou l'hypoplasie péronière s'accompagne d'une courbure antérieure du tibia avec une petite dépression cutanée de la peau au sommet de la courbure tibiale, des pieds bots équino-valgus et une absence de un ou deux rayons du pied et l'absence ou la fusion de un ou plusieurs os du tarse.

Les aspects réalisés sont très variables et le syndrome peut aller de la simple hypoplasie de l'extrémité proximale du péroné à l'aplasie totale de l'os, associée à des malformations multiples des autres os.

Le fémur du même côté est en règle raccourci et le développement de son extrémité proximale ainsi que l'os iliaque voisin est retardé.

Cette affection est naturellement compatible avec la vie.

3) LES SYNDROMES POLYMALFORMATIFS INDUITS PAR CERTAINS MEDICAMEN

Les antifoliques et les oestroprogestatifs à haute dose peuvent induire des malformations réalisant un tableau très proche du syndrome campomélique.

a) Les antifoliques :

Les enfants présentent une face aplatie, un micrognathisme, un hypertélorisme, des oreilles implantées bas, une division palatine, des pieds bots varus équins mais aussi une oxycéphalie, des oreilles mal ourrelées, des anomalies des doigts.

Radiologiquement, on ne retrouve pas d'incurvations des os longs, ni d'hypoplasie des péronés et des omoplates tandis que le radius est habituellement déformé et court.

Il n'y a pas de détresse respiratoire et la survie est possible. (BLESSINGER - MILUNSSKY).

b) Les oestroprogestatifs :

L. GARDNER et S.R. ASSEMANY en ont publié une observation assez troublante. L'enfant présentait, en effet, un aspect clinique très semblable à celui du nanisme campomélique avec rétrognathisme, division palatine, angulation marquée des tibias associée à une fossette cutanée susjacente, des pieds bots varus équins. Cependant, la face ne semblait pas aplatie. L'enfant n'a pas présenté de troubles respiratoires, mais elle mourut soudainement à l'âge de 11 semaines.

La mère avait pris des oestroprogestatifs à haute dose au début de sa grossesse ce qui pourrait expliquer une inhibition du développement du testicule foetal, cette enfant présentant, en effet, un phénotype féminin avec un caryotype 46/XY.

En fait, l'élimination de ces éventualités sera facilitée par l'interrogatoire de la mère affirmant l'étiologie médicamenteuse du syndrome polymalformatif.

Nous rappelons la négativité habituelle de cette enquête chez les mères de nos observations de campomélie.

4) INCURVATIONS PRENATALES OU CONGENITALES DES OS LONGS LIMITES DU SYNDROME CAMPOMELIQUE

Sous le terme de "syndrome de courbure congénitale des os longs" on groupe tout un ensemble d'affections qui sont vraisemblablement de causes diverses mais encore inconnues. C'est dans ce cadre aux limites incertaines que MAROTEAUX a isolé le syndrome campomélique en 1971 ainsi que nous l'avons vu antérieurement, et c'est certainement au sein de ce groupe que sa distinction demeure la plus délicate.

Le diagnostic est encore aisé quand il s'agit d'incurvations isolées des membres associées à des fossettes cutanées. Dans de tels cas, des fractures sont parfois visibles et expliquent l'inflexion. Surtout on ne retrouve aucune malformation associée à ces angulations. Le pronostic est généralement bon.

Le plus souvent d'autres anomalies accompagnent les courbures congénitales des membres . De telles lésions font l'objet de nombreuses publications. C'est ainsi que C. ANGLE dans son travail de 1954, rapporte 37 cas de "courbure congénitale et angulation des os longs". Des traits communs les caractérisent:

- Atteinte prédominante des membres inférieurs qui sont angulés avec une fossette cutanée pratiquement toujours trouvée au sommet de l'angulation. Radiologiquement les tibias semblent plus marqués par cette incurvation que les fémurs. Le péroné est souvent hypoplasique, voire absent. L'angulation se caractérise par un épaississement de la corticale du côté concave et un amincissement dans sa convexité.

- Pieds bots pratiquement toujours présents.

- Plus rarement, anomalies du pelvis ou du rachis et déformations des bras.

En fait, toutes ces angulations ne sont pas identiques :

- dans certains cas, il s'agit d'angulations postérieures

des tibias,

- d'autres cas font état de courbures des jambes, les fémurs étant normaux,

- C.ANGLE cite par contre le cas où seuls les fémurs étaient incurvés,

- enfin, très fréquemment, l'atteinte des membres est asymétrique, comme c'est le cas dans la pseudarthrose congénitale (mais alors une fracture est décelable).

Ces derniers éléments s'opposent donc aux aspects du syndrome campomélique dans lequel la direction des angulations est antéro-externe au niveau des fémurs, antérieure au niveau des tibias et surtout elles sont bilatérales et symétriques.

Cependant il est encore difficile actuellemnt d'évaluer avec précision les limites de cette affection. Certains diagnostics restent délicats du moins si l'on admet qu'il peut exister certaines formes incomplètes à côté des formes majeures précédemment décrites.

L'observation de A.W. DUNN et G.E. APONTE illustre bien cette difficulté diagnostique .

Le cas rapporté par ces auteurs concerne un enfant de sexe masculin, né à terme après une grossesse et un accouchement normaux. Il n'y a pas d'antécédents dans la famille et les trois grossesses précédentes ont donné naissance à des enfants sains et en bonne santé.

Dès la naissance, on remarque une courbure antéro-latérale des deux jambes chez cet enfant s'associant à une hydrocéphalie, une syndactylie avec polydactylie.

L'examen radiographique montre une incurvation antérieure du fémur gauche avec un épaississement cortical important du côté concave entraînant la réduction du canal médullaire. Les travées osseuses irradiaient à partir du sommet de la cyphose. Le tibia droit était également le siège d'une incurvation antéro-latérale et les mêmes aspects étaient observés sur le fémur. Outre son incurvation, le tibia gauche présentait une lésion kystique du côté convexe de la diaphyse, à la jonction de ses tiers proximal et moyen.

Le péroné gauche est un peu courbé mais sa structure est normale.

L'enfant mourut par insuffisance rénale à la trentième heure de sa vie.

On peut remarquer dans cette observation, l'absence d'hypoplasie des péronés et l'absence de signes respiratoires qui sont quasiment constants dans le syndrome campomélique.

En outre, chez cet enfant aucune anomalie faciale, ni du reste du squelette n'a été relevée. Toutefois, l'examen anatomique du tibia a montré la présence d'îlots de cartilage hyalin mature dans le périoste épaissi à proximité de la zone d'angulation qui résulterait, d'après ces auteurs, d'une métaplasie chondroïde du tissu conjonctif.

Les observations de A. STUVE et H.R. WIEDEMANN posent un problème nosologique encore plus difficile.

Il s'agit de deux soeurs nées en 1963 et 1965, dolichocéphales, présentant une micrognathie, des angulations congénitales des tibias et des fémurs, des pieds anormalement positionnés et une légère courbure des autres os longs. Dans chaque cas, le décès est survenu par détresse respiratoire, respectivement au onzième et au cinquième jour après la naissance. Il peut être intéressant de noter qu'une soeur de la mère avait mis au monde plus tôt un garçon atteint de malformations des membres et dont le décès survint deux jours après la naissance en raison d'une détresse respiratoire.

En fait, le diagnostic de nanisme campomélique a été refuté pour ces deux enfants par P. MAROTEAUX (communication personnelle à F. PEUZIN en 1973) car les courbures étaient asymétriques et seuls les fémurs étaient raccourcis. Par ailleurs, les métaphyses fémorales inférieures et tibiales supérieures étaient nettement élargies, les péronés n'étaient pas hypoplasiques et les hanches n'apparaissaient pas déformées. La face n'est pas aplatie, les omoplates ne sont pas hypoplasiques et les phalanges distales des doigts sont anormalement longues. De plus, les doigts sont en flexion irréductible.

Enfin, E. RUPRECHT et U. MANITZ ont rapporté trois cas dont deux présentaient des malformations des membres et ont conclu

à des syndromes campoméliques.

- Le premier cas concerne une fille, née 19 jours avant le terme prévu par césarienne. A la naissance, elle pèse 3400 g et mesure 46 cm. Le score d'APGAR est de 3 et on note des épisodes de cyanose intermittente. La mère, primipare, est diabétique.

A l'examen, il existe des oedèmes profonds, une hypotonie, un faciès cushingoïde et une micrognathie. Le périmètre crânien est de 34,5 cm. On constate une courbure des deux cuisses s'accompagnant d'un raccourcissement et de fossettes cutanées. Les pieds sont déformés en varus équins en abduction à droite et bot à gauche. Il existe une syndactylie bilatérale des orteils.

Sur les clichés, le massif facial apparaît hypoplasique. Le crâne et les membres supérieurs sont normaux. Les omoplates sont trapues, la colonne vertébrale est le siège d'une scoliose lombo-sacrée. Une hémi-vertèbre est présente au niveau du sacrum.

- Le second cas concerne également une fille, née quatre semaines avant le terme de la grossesse. La mère âgée de 30 ans à la naissance est diabétique et a déjà eu deux enfants sains et en bonne santé.

A la naissance, l'enfant pèse 2750 g et mesure 45 cm. Elle a un faciès cushingoïde et on remarque une cyanose péribuccale. Il existe des fossettes du côté externe de la cuisse gauche. La jambe droite est raccourcie de quatre à cinq centimètres par rapport à la gauche tandis que la cuisse droite, également raccourcie, est maintenue en abduction et rotation externe. L'articulation du coude est fixée à 90°. Les pieds sont déformés en varus équins avec abduction à droite.

L'examen radiologique montre une atélectasie des poumons. Au niveau du bassin, les ailes iliaques sont élargies avec une ossification insuffisante du pelvis. Le fémur droit est raccourci, hypoplasique avec des extrémités étroites. Le fémur gauche est latéralisé, incurvé en varus.

Revu à l'âge de six mois, cet enfant présente une micromélie avec persistance des malformations des articulations et des

extrémités et radiologiquement, on constate une ankylose ossifiante du rachis.

On peut donc reconnaître que, effectivement, ces deux enfants présentaient des incurvations des membres, des pieds bots, et des faciès particuliers, cushingoïdes en l'occurence. Cependant, ces courbures des membres inférieurs, même en raison de leur description sommaire, ne nous paraissent pas significatives du syndrome campomélique : elles ne semblent ni symétriques, ni bilatérales ; l'hypoplasie des péronés n'est pas mentionnée.

Les aspects radiologiques des omoplates pour le premier cas, du rachis et du bassin dans le second cas ne sont pas caractéristiques. De plus, aucune manifestation respiratoire n'est signalée et dans les deux cas, la survie a été possible.

En raison de toutes ces notes discordantes, nous ne croyons pas pouvoir accepter avec certitude le diagnostic de nanisme campomélique dans ces deux observations.

Elles ont le mérite, du moins, de montrer avec celles des autres auteurs les difficultés diagnostiques que soulève une incurvation des membres inférieurs chez le nouveau-né.

Elles posent bien le problème des limites du nanisme campomélique et l'existence ou non de formes mineures dégradées et atypiques.

° -°°- °

4° PARTIE

CONCLUSION

Une observation de syndrome campomélique est présentée. Il s'agit d'un cas découvert à la Maternité du C.H.R. de DIJON, un mois seulement après sa description inaugurale faite presque simultanément par P. MAROTEAUX et J.W. BIANCHINE.

Une étude des observations de la littérature permet de tracer les caractères de cette nouvelle entité :

- CLINIQUEMENT, le nanisme est apparent dès la naissance, essentiellement dû au raccourcissement des membres inférieurs et à l'angulation des tibias, le sommet de l'angulation tibiale est souligné par une fossette cutanée.

  La face est plate avec hypertélorisme, micro-rétrognathisme ; fréquemment une division palatine est associée.

- LA RADIOLOGIE précise la courbure bilatérale et symétrique des fémurs et des tibias qui s'associe à une hypoplasie des péronés, une étroitesse du bassin et du thorax, une hypoplasie des omoplates, une platyspondylie.

  Le crâne est en règle volumineux.

- L'EVOLUTION est fatale par détresse respiratoire dans les jours ou semaines qui suivent la naissance.

L'ensemble de ces caractères forme un tableau assez cohérent et permet aisément d'établir le diagnostic quand l'affection est connue. Si cette entité morbide est donc nettement délimitée l'incertitude demeure sur certains points :

- SA FREQUENCE : la multiplication récente des observations tient sans doute à l'intérêt nouveau suscité par la pathologie néonatale et à la règle qui s'est instituée dans les grands centres médicaux de radiographier tout sujet malformé ou mort-né.

- SA TRANSMISSION : initialement considérée comme une embryopathie, cette affection est entrée actuellement dans le cadre des chondrodysplasies se transmettant très vraisemblablement selon le mode autosomique récessif.

- SON DIAGNOSTIC : si l'aspect clinique et radiologique est franchement évocateur, il n'en demeure pas moins que le cadre des courbures congénitales des membres reste imprécis et que certaines observations publiées de campomélie doivent être étudiées avec esprit critique.

- SA PATHOGENIE , enfin, demeure inconnue. Des études histologique, ultramicroscopique et histochimique du cartilage réalisées selon des techniques actuellement bien mises au point devraient permettre une meilleure compréhension de cette ostéochondrodysplasie.

  Dans notre observation, la persistance de travées osseuses d'aspect enchondral remplaçant le canal médullaire et un développement asymétrique de la corticale constituent les deux aspects anormaux essentiels au niveau de l'angulation tibiale.

o _ o _ o
o o
o

Le président du jury

M. ALISON

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 30 décembre 1974
Le doyen J. BOUHEY

BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

1) - ANGLE, C.R. : Congenital bowing and angulation of the long bones.
Pediatrics, 1954, 13, 257-268

2) - BAILEY, R.R.: Congenital bowing of the long bones - LANCET 1971, 2, 157-158

3) - BAIN, A.D. et BARRETT, H.S. : Congenital bowing of the long bones ; report of a case.
Arch. Dis. of Childh., 1959, 34, 516-524

4) - BAIN, A.D. et BARRETT, H.S. : Congenital bowing of the long bones.
Lancet, 1971, 1, 1244

5) - BIANCHINE, J.W., RISEMBERG, H.M., KANDERIAN, S.S., HARRISON, H.E. : Camptomelic dwarfism. Lancet, 1971, 1, 1017-1018

6) - BLESSINGER, G.M. : Syndrome of multiple osseous deformities. Lancet, 1970, 2, 982

7) - BOUND, J.P., FINLAY, H.V.L., CLIFFORD ROSE, F. : Congenital anterior angulation of the tibia. Arch. DIS. in Childh., 1952, 27, 179-184

8) - BURGIO, G.R., BELLONI, C., BELUFFI, G. : Le nanisme pseudo-diatrophique.
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1974, 31, 681-696

9) - CAFFEY, J. : Prenatal bowing and thickening of tubular bones with multiple cutaneous dimples in arms and legs. Amer. J. Dis. Child, 1947, 74, 543-562

10)- CAFFEY, J. : Hypoplasia of the fibula. Pediatric X-Ray diagnosis, 6° edition Year BOOK Medical, Publi. Londres 1973, 988-989

11)- CREMIN, B.J., ORSMOND,G., BEIGHTON,P. : Autosomal recessive inheritance in camptomelic dwarfism. Lancet, 1973, 1, 488

12)- CREMIN, B.J., BEIGHTON, P. : Dwarfism. in the newborn : the nomenclature, radiological features and genetic significance. The British Journal of Radiology, 1974, 47, 77-93

13)- DONN, A.W. et APONTE, G.A. : Congenital bowing of the tibia and femur. J. BONE, Jt. SURG., 1962, 44 A, 737-740

14)- DUCROQUET, M. : A propos des pseudarthroses et affections congénitales du tibia. Memoire academie de Chir. : 1937, 863-868

15)- GARDNER, E. : Osteogenesis in the human embryo and fetus. The Biochemistry and Physiology of bone Development and Growth - Vol.III Ed. Geoffrey H. BOURNE - Ac. Press. NEW YORK and LONDON - 1971,

16)- GARDNER, E., GRAY, D.J. : The Prenetal development of the human femur, Amer. J. Anat. 1970, 129, 121-140

17)- GARDNER, E., GRAY, D.J. : The Prenatal development of the human humerus, Amer. J. Anat.: 1969, 124, 431-446

18) - GARDNER, L.I. , ASSEMANY, S.R., NEU, R.L. : Syndrome of multiple osseous defects with pretibial dimples.
Lancet , 1971, 2, 98

19) - GARDNER, L.I. , ASSEMANY, S.R., NEU, R.L. : 46, XY Female : Anti-androgenic effect of oral contraceptive ?
Lancet, 1970, 2, 667-668

20) - HOEFNAGEL, D., WURSTER, D. , CAREY, D. , HARRIS, G.J. PILLIOD, J. : Camptomelic Dwarfism.
Lancet, 1972, 1, 1068

21) - HUNT, J.S. , PUGH, D.G.: Skeletal lesions in neurofibromatosis.
Radiology, 1961, 76, 1-20

22) - KUCERA, J. : Syndrome of multiple osseous defects.
Lancet, 1972, 1, 260

23) - LADREYT, J.P. : Le nanisme camptomélique.
Pédiatrie, 1972, 27, 567,568

24) - LEE, F.A. , ISAACS, H. , STRAUSS, J. : The "campomelic" Syndrome.
Amer. J. Dis. Child. , 1972, 124, 485-496

25) - MAROTEAUX, P. : Les retards de croissance d'origine squelettique.
Revue du Praticien, 1974, 24, 1039-1052

26) - MAROTEAUX, P., SPRANGER, J., OPITZ, J.M., KUCERA, J., LOWRY, R.B., SCHIMKE, R.N., KAGAN, S.M. : Le syndrome campomélique.
La Presse Médicale, 1971, 79, 1157-1162

27)- MAROTEAUX P., ROUX, C. , FRUCHTER, Z. : Le nanisme micrognathe.
La Presse Médicale, 1970, 78, 2371-2374

28) - MICHELOT, THIBAUDET, B. : Contribution à l'étude du nanisme thanatophore à propos d'une observation.
Thèse de Doctorat en Médecine DIJON
1974, n°25

29) - MIDDLETON, D.S. : Studies on prenatal lesions of striated muscle as a cause of congenital deformation, incurvation congenital, tibia kyphosis.
Edimbourg Med. J., 1934, 41 , 401-402

30) - MILUNSKY, A., GRAEF, J.W., GAYNOR, M.F. : Methotrexate - induced congenital malformations with a review of the literature.
J. Pediat, 1968, 72, 790-795

31) - PALMER, M. : A propos d'un cas de syndrome campomélique.
Thèse de Doctorat en Médecine PARIS
(Cochin-Port-Royal) 1972, n°69

32) - PEUZIN, F. : Le nanisme campomélique - Au sujet d'une observation.
Thèse de Doctorat en Médecine LILLE
1974

33) - POZNANSKI, A.K. : Campomelic dwarfism.
Sem. Roentgen, 1973, 8, 243

34) - PROGRESS IN PEDIATRIC RADIOLOGY - Vol.4
Intrinsic Disceases of bones
Kaufmann H.J. ed. Philadelphia, Pa.

35) - RONALD, M., SALDINO, M.D. : Radiographic diagnosis of neonatal short-limbed dwarfism.
Medical Radiography and Photography,
1973, 49, 3

36) - RUPPRECHT, E. , MANITZ, U : Beitrag zum Krankheits - bild der angeborenen verbiegung langer Röhrenknochen.
Helv. paediat. Acta, 1973, 28, 467-476

37) - RYAN, J. , KOZLOWSKI, K. ; Radiography of still-born Infants.
Australasian Radiology , 1971, vol.XV,n°3

38) - SCHMICKEL, R.D. , HEIDELBERGER, K.P. , POSNANSKI, A.K. : The campomelic syndrome
J. Pediat, 1973, 82, 299-302

39) - SCHUDEL, P. : Zur Morphologie angeborener schaftverbiegungen der ober - und der unterschenkel
Helv. Paediat. Acta, 1968, 23, 659-667

40) - SILVERMAN, F.N. : Annales de Radiologie : 1969, 12, 1005

41) - SPRANGER, J., LANGER, L.O., MAROTEAUX, P. : increasing frequency of a syndrome of multiple osseous defects ?
Lancet, 1970, 2, 716

42) - STANESCU, R., STANESCU, V. , MAROTEAUX P. : Histological and histochemical studies on the human growth cartilage in fetuses and newborns.
Biol. Neonate , 1973, 23, 114

43) - STUVE, A.M., WIEDEMANN, H.R. : congenital bowing of the long bones in two sisters.
Lancet, 1971, 2, 495

44) - THURMON, T.F., DEFRAITES, E.B., ANDERSON, E.E. : Familial camptomelic dwarfism.
J. Pediat, 1973, 83 , 841-843

45) - WADLINGTON, W.B. , TUCKER, V.L. , SCHIMCKE, R.N. : Mesomelic dwarfism with hemivertebrae and small genitalia (The Robinow syndrome) Am. J. Dis. Child. , 1973, 126, 202-205

46) - WILLIAMS, E.R. : Two congenital deformities of the tibia : congenital angulation and congenital pseudarthrosis. British. J. Rad, 1943, 16, 371-376

° - °°-°° - °

T A B L E des M A T I E R E S

INTRODUCTION I

PREMIERE PARTIE:ETUDE DES OBSERVATIONS 3

CHAPITRE I:Observation personnelle 4

I-Etude clinique 4

II-Etude radiologique 5

III-Etude anatomo-pathologique 7

CHAPITRE II:Les observations de la littérature . I3

DEUXIEME PARTIE:ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DU SYNDROME CAMPOMELIQUE 56

CHAPITRE I:Etude clinique 57

I-Les antécédents familiaux 57

II-La grossesse 58

III-L'accouchement 58

IV-Les aspects cliniques 59

V-Evolution 6I

CHAPITRE II:Etude radiologique 63

I-Les circonstances de l'éxamen 63

II-Les techniques d'éxamen 64

III-Les résultats 65

IV-Evolution radiologique 68

CHAPITRE III:Etude anatomique 70

I-Etude anatomique des viscères 70

II-Etude histologique de l'os 73

CHAPITRE IV:Etude génétique et pathogénique 77

I-Etude génétique 77

II-Pathogénie 84

TROISIEME PARTIE:DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 85
CHAPITRE I:Diagnostic des nanismes néo-nataux . 87
I-Les chondrodystrophies léthales 87
II-Les chondrodystrophies compatibles avec la vie 90
CHAPITRE II:Diagnostic des incurvations des os longs des membres I06

QUATRIEME PARTIE:CONCLUSION II7

BIBLIOGRAPHIE ..... -I-

Table des matières

- °o-o° -